

# Síntesis de monómeros funcionalizados para el desarrollo de polímeros degradables con respuesta a estímulos y estudio bibliográfico de últimos avances en su aplicación como nanotransportadores de liberación controlada

---

Trabajo Fin de Grado

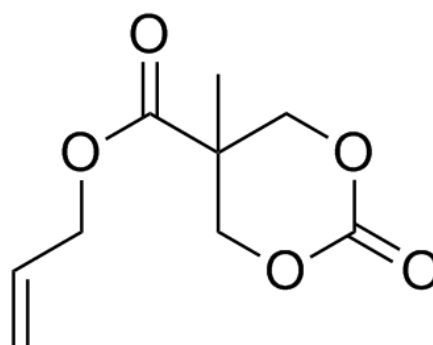
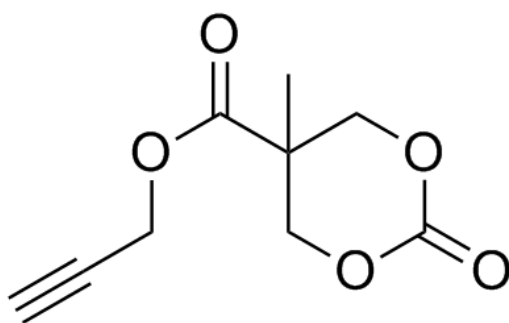
**Sara Bescós Ramo**

Grupo Cristales Líquidos y Polímeros

Dpto. Química Orgánica

Universidad de Zaragoza

Curso 2019/2020



Directores: Dr. Luis T. Oriol Langa

Dra. Milagros Piñol Lacambra



## RESUMEN

### ***Síntesis de monómeros funcionalizados para el desarrollo de polímeros degradables con respuesta a estímulos y estudio bibliográfico de últimos avances en su aplicación como nanotransportadores de liberación controlada***

Los nanotransportadores presentan diversas características que permiten eludir algunos problemas asociados a terapias médicas invasivas y con notables efectos secundarios. Los copolímeros bloque anfífilos basados en policarbonatos son una prometedora alternativa por su capacidad de formar autoensamblados en agua que encapsulen y transporten fármacos, por la posibilidad de integrar unidades con respuesta a estímulos que faciliten una liberación controlada, así como por su biocompatibilidad y biodegradabilidad.

La utilización de carbonatos cíclicos derivados del ácido bis-MPA para la síntesis de policarbonatos alifáticos es especialmente interesante por la posibilidad de incorporar cadenas laterales a través de su grupo carboxilo. Además, la polimerización por apertura de anillo de estos monómeros presenta un alto control de la masa molecular y dispersidad. Los carbonatos cíclicos con grupos propargilo y alilo permiten obtener copolímeros en los que es posible anexionar unidades con respuesta a estímulos.

En este trabajo, en primer lugar se ha elaborado un estudio de las últimas referencias en las que se emplean los monómeros MPC (carbonato cíclico con el grupo propargilo) y MAC (carbonato cíclico con el grupo alilo) para la preparación de nanotransportadores con liberación controlada. Su copolimerización conduciría a la síntesis de materiales con versatilidad en su funcionalización. Siguiendo esta línea, se ha propuesto una ruta para la obtención de copolímeros bloque y estadísticos basada en la combinación de ambos, que permitiría la obtención de policarbonatos todavía no sintetizados en la literatura, con capacidad de ser funcionalizados ortogonalmente con unidades con foto y termo-respuesta. Para afrontar estos materiales, se han sintetizado los monómeros necesarios, optimizando los procedimientos sintéticos y comparando la ruta más utilizada en la bibliografía con otras alternativas. Los resultados han llevado a la obtención los monómeros MPC y MAC, así como a la planificación de su futura polimerización, copolimerización y posterior funcionalización de acuerdo al estudio bibliográfico.

## ABSTRACT

### ***Synthesis of functionalized monomers for the development of stimuli-responsive degradable polymers and review of the state of the art on their application as controlled-delivery nanocarriers***

Nanocarrier systems possess attractive properties to avoid problems associated with invasive medical therapies with notable side effects. Polycarbonate-based amphiphilic block copolymers are a promising alternative due to their ability to form nanoparticles in water that are able to both encapsulate and transport drugs, the possibility to control their release if stimuli-responsive moieties are incorporated, as well as their biocompatibility and biodegradability.

The use of cyclic carbonates derived from bis-MPA is especially interesting for the synthesis of aliphatic polycarbonates thanks to the possibility of incorporating side chains onto its carboxyl group. In addition, the ring opening polymerization of these monomers provides a high control of molecular mass and dispersity. Polymerization of cyclic carbonates with propargyl and allyl groups allows obtaining copolymers in which it is possible to link stimuli responsive units.

This work starts with a review of the state of the art on the application of MPC (cyclic carbonate with propargyl group) and MAC (cyclic carbonate with allyl group) monomers in controlled-delivery nanocarriers. Their copolymerization would open up to the synthesis of materials with high versatility in their functionalization. For this reason, it has also been proposed a synthesis route for block and statistical copolymers by combining these monomers. It would allow obtaining polycarbonates not synthesized yet in the literature that could be functionalized with light and temperature responsive units by orthogonal reactions. To prepare these materials, the monomers have been synthesized by different synthetic pathways to compare the route usually described in the literature with alternative reactions. Monomers MPC and MAC have been synthesized with better yields and the subsequent polymerization, copolymerization and functionalization have been proposed, according to the bibliographic review.

## ABREVIATURAS

Ácido bis-MPA: ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico

BC: *block copolymer* (copolímero bloque)

CDI: 1,1-carbonildiimidazol

COSY: *Correlation Spectroscopy*

CuAAC: *Cu(I)-catalyzed Azide/Alkyne Cycloaddition*

DBU: 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno

DCC: *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida

DCM: diclorometano

DCU: diciclohexilurea

DMAP: 4-dimetilaminopiridina

DMF: *N,N*-dimetilformamida

DP: *degree of polymerization* (grado de polimerización)

DPTS: 4-(dimetilamino)piridina *p*-toluenosulfonato

LCST: *Low Critical Solution Temperature*

$M_n$ : masa molar promedio en número

MAC: 5-metil-5-aliloxicarbonil-1,3-dioxano-2-ona

MPC: 5-metil-5-propargiloxicarbonil-1,3-dioxano-2-ona

OEG: oligoetilenglicol

PEG: polietilenglicol

PMDETA: *N,N,N',N'',N''*-pentametildietilentriamina

ROP: *Ring-opening polymerization* (polimerización por apertura de anillo)

TBD: 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno

TMC: 1,3-dioxan-2-ona (trimetilencarbonato)

TU: 1-(3,5- bis(trifluorometil)fenil-3-ciclohexil-2-tiourea)

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

THF: tetrahidrofurano

TEA: trietilamina



## Índice

<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
1.1. Nanotransportadores poliméricos .....	1
1.2. Copolímeros bloque: propiedades de autoensamblaje .....	1
1.3. Polimerizaciones controladas aplicadas a copolímeros bloque .....	3
1.3.1. Polimerización por apertura de anillo .....	3
1.4. Antecedentes del grupo de investigación .....	5
<b>2. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO .....</b>	<b>6</b>
<b>3. ESTUDIO DE LA APLICACIÓN DE MPC Y MAC A NANOTRANSPORTADORES CON LIBERACIÓN CONTROLADA .....</b>	<b>7</b>
3.1. Antecedentes bibliográficos .....	7
3.1.1. Cicloadición 1,3-dipolar para la funcionalización de policarbonatos derivados de MPC .....	8
3.1.2. Reacciones tiol-eno para la funcionalización de policarbonatos derivados de MAC .....	9
3.2. Diseño del procedimiento sintético de nanotransportadores poliméricos .....	11
<b>4. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL: RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....</b>	<b>15</b>
4.1 Formación de ésteres precursores: síntesis de 2,2-bis(hidroximetil)propionato de propargilo (1) y 2,2-bis(hidroximetil)propionato de alilo (2) .....	15
4.1.1. Método A .....	15
4.1.2. Método B .....	17
4.1.3. Método C .....	18
4.2. Ciclación de los precursores: síntesis de MPC y MAC .....	18
4.2.1. Ciclación A .....	19
4.2.2. Ciclación B .....	21
<b>5. CONCLUSIONES .....</b>	<b>22</b>
<b>6. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>22</b>
<b>7. ANEXOS.....</b>	<b>26</b>
<b>ANEXO 1. Parte experimental .....</b>	<b>26</b>
ÉSTERES PRECURSORES .....	26
Método A .....	26
Método B .....	26
Método C .....	28
CICLACIÓN .....	28
Ciclación A .....	28

Ciclación B .....	29
<b>ANEXO 2: Espectros <sup>1</sup>H-RMN, <sup>13</sup>C-RMN y FTIR .....</b>	<b>30</b>
2,2-bis(hidroximetil)propionato de propargilo (1) .....	30
2,2-bis(hidroximetil)propionato de alilo (2) .....	32
2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxílico (3) .....	33
2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxilato de propargilo (4) .....	34
2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxilato de alilo (5) .....	36
5-metil-5-propargiloxycarbonil-1,3-dioxano-2-ona (MPC) .....	37
5-metil-5-aliloxycarbonil-1,3-dioxano-2-ona (MAC) .....	39
<b>ANEXO 3: Técnicas e instrumentos empleados .....</b>	<b>41</b>



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. Nanotransportadores poliméricos

Uno de los objetivos de la investigación biomédica es encontrar, en el caso de tratamientos invasivos y con notables efectos secundarios, terapias lo menos dañinas posibles. El desarrollo de nuevos sistemas de transporte y liberación controlada de fármacos pretende maximizar la actividad terapéutica de los principios activos, mientras minimiza las posibles reacciones adversas.

La nanotecnología, definida como la comprensión y control de la materia en dimensiones aproximadas entre 1 y 100 nm,<sup>1</sup> ha sido el origen de numerosos avances de la medicina en los últimos años. Los nanotransportadores presentan características capaces de eludir algunos problemas asociados a tratamientos tradicionales basados en la dosificación directa. Dado que el reconocimiento de partículas como cuerpos extraños está relacionado con su tamaño, las estructuras nanométricas son capaces de infiltrarse en los vasos sanguíneos con una respuesta inmunológica mínima.<sup>2</sup> Así, algunos nanotransportadores pueden emplearse para mejorar la solubilidad y estabilidad de fármacos de naturaleza hidrofóbica, permitiendo su transporte en el medio fisiológico y el uso de menores dosis para lograr el efecto deseado. Incorporando a estos materiales unidades sensibles a estímulos internos (pH, reacciones redox, temperatura) o externos (luz, temperatura), se logra la liberación específica del fármaco en el tejido diana.<sup>3</sup> De esta forma, se consigue un aumento de la eficacia del fármaco, paliando su toxicidad y evitando el daño a células sanas.

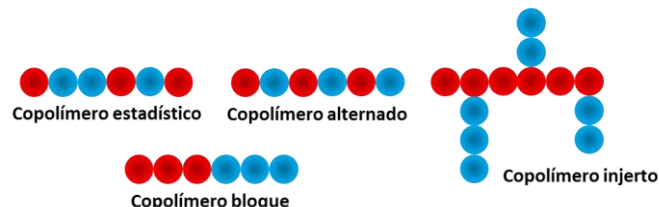
La capacidad de transporte de fármacos ha sido estudiada para diferentes materiales tanto inorgánicos, en el caso de los materiales mesoporosos de sílice, como orgánicos, en el caso de los liposomas o las estructuras poliméricas.<sup>4</sup> La utilización de polímeros ha manifestado diversas ventajas frente a otros nanotransportadores. La variedad en sus estructuras hace posible, por un lado, la formación de sistemas que posibiliten el encapsulado de fármacos y su transporte por el torrente sanguíneo. Por otro lado, esta diversidad permite su funcionalización con unidades sensibles a estímulos que faciliten una liberación controlada. Además, existe la posibilidad de utilizar polímeros biocompatibles, que eviten la respuesta del sistema inmune, y biodegradables, que experimentan su destrucción gradual en el sistema biológico una vez realizada su función.

Los poliésteres alifáticos son unos de los polímeros más estudiados en el campo de los biomateriales. Sin embargo, su degradación lleva consigo la eliminación de productos ácidos que, además de catalizar la destrucción de la cadena confiriendo a estos materiales una alta velocidad de degradación, pueden provocar inflamación de los tejidos. Los policarbonatos, también biodegradables, presentan una menor velocidad de destrucción de su cadena y no generan subproductos dañinos para el organismo.<sup>5</sup> Es por ello que pueden ser utilizados para la fabricación de materiales alternativos de mayor estabilidad y menor agresividad para el sistema biológico.

## 1.2. Copolímeros bloque: propiedades de autoensamblaje

Los polímeros son macromoléculas con simplicidad estructural cuya estructura química está formada por unidades menores que se repiten. El término monómero hace referencia a la molécula que, mediante una reacción de polimerización, da lugar a las cadenas poliméricas. El grado de polimerización indica el número medio de unidades repetitivas en un polímero, y de este dependerán algunas propiedades físicas de la cadena.<sup>6</sup>

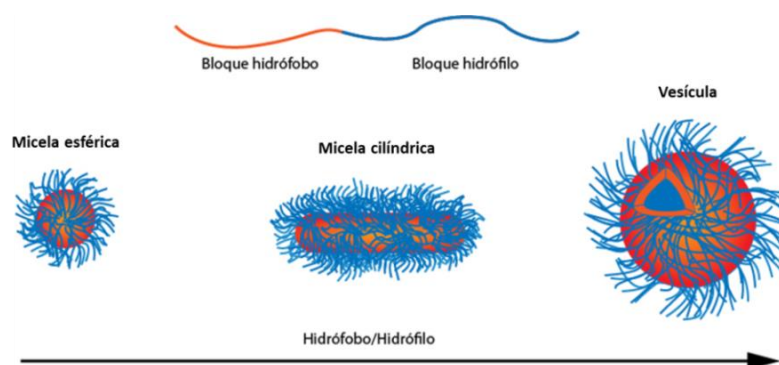
En función del número de unidades repetitivas diferentes de las que esté constituido el polímero se puede hablar de homopolímeros, si todas son la misma; o de copolímeros, si presentan dos o más tipos. Según el proceso de polimerización y la fracción relativa de los constituyentes, es posible obtener diferentes distribuciones a lo largo de la cadena de un copolímero. De este modo, tal y como se muestra en la *Figura 1.1*, se clasifican en copolímeros estadísticos, alternados, injerto o bloque.



**Figura 1.1.** Tipos de copolímeros.

En los copolímeros bloque (BC) las unidades repetitivas se estructuran en segmentos a lo largo de la cadena. Aunque gracias a las nuevas estrategias de síntesis se han logrado preparar BCs con estructuras muy diversas,<sup>7</sup> la más sencilla es la constituida por dos unidades repetitivas lineales. La posibilidad de combinar polímeros con diferentes características físico-químicas ha conducido a la fabricación de materiales con diferentes aplicaciones. Es el caso de los copolímeros bloque anfífilos, que resultan de la combinación de un bloque hidrófilo y otro hidrófobo. En medio acuoso, este tipo de materiales presentan propiedades de autoensamblaje de modo que, en vistas a evitar las interacciones energéticamente desfavorables entre el bloque hidrófobo y el agua, forman variedad de nanoestructuras tales como micelas esféricas, micelas cilíndricas o vesículas.<sup>8</sup> Esta variabilidad en la morfología de los ensamblados dependerá de las proporciones hidrófobo/hidrófilo de la cadena, como queda esquematizado en la *Figura 1.2*, así como de la concentración, la masa molar y el método de preparación de los ensamblados.<sup>9</sup>

Las micelas y vesículas formadas por copolímeros bloque anfífilos han sido ampliamente estudiadas como transportadores de fármacos. En el caso de las micelas esféricas, que presentan un tamaño entre 10 y 100 nm, están formadas por una zona exterior hidrófila que rodea un núcleo hidrófobo donde podría encapsularse un fármaco insoluble en agua. Las vesículas presentan un tamaño algo mayor, entre decenas de nanómetros y unas pocas micras, y muestran una estructura de bicapa rodeando un reservorio acuoso en su interior. La formación de este tipo de estructuras está favorecida por un mayor componente hidrófobo en el copolímero, y permitirían encapsular tanto moléculas hidrófobas entre la bicapa como hidrófilas en su interior.



**Figura 1.2.** Autoensamblado de copolímeros bloque anfífilos en medio acuoso en función del balance hidrófobo/hidrófilo. (Adaptado Referencia 10).<sup>10</sup>

### 1.3. Polimerizaciones controladas aplicadas a copolímeros bloque

En la síntesis de copolímeros bloque se utilizan técnicas más sofisticadas que en el caso de los estadísticos, ya que se requiere un control sobre el orden de los bloques. Puede llevarse a cabo mediante dos estrategias distintas: acoplamiento de dos homopolímeros o polimerización secuencial controlada de los bloques.<sup>7</sup>

Cuando los monómeros constituyentes del copolímero no pueden ser polimerizados por el mismo mecanismo, puede optarse por acoplar dos cadenas previamente sintetizadas haciendo reaccionar ambos extremos.<sup>10</sup> Para que resulte útil, requiere que los extremos de las cadenas sean grupos funcionales muy reactivos y que no se den reacciones secundarias. La técnica más utilizada en este caso son las reacciones tipo 'click', una categoría que engloba reacciones orgánicas altamente selectivas, con elevados rendimientos y que requieren métodos de purificación simples.<sup>12</sup>

Respecto a la polimerización secuencial, el requisito fundamental es que, con la finalidad de permitir un control adecuado de la estructura del copolímero, la reacción de terminación esté impedida o minimizada. El primer mecanismo de polimerización que permitió obtener con éxito copolímeros bloque fue la polimerización aniónica viva. Dada la repulsión electrostática entre las cargas negativas de los extremos activos, procede de modo cuantitativo sin reacciones de transferencia de cadena ni terminación. Una vez terminada la polimerización del primer monómero, el carbanión puede ser empleado como iniciador en la incorporación del segundo. Debido a que las especies aniónicas son muy reactivas, la preparación requiere condiciones de elevada pureza de los reactivos y procedimientos a baja temperatura. La polimerización radicalaria controlada se presenta como alternativa para una preparación más sencilla y con elevado control estructural.<sup>7</sup> Gracias a que se crea un equilibrio dinámico entre una fracción pequeña de cadenas activas y una gran mayoría de especies latentes, la baja proporción de radicales evita la terminación prematura. Destacan en este caso la polimerización por transferencia atómica (ATRP), la polimerización de radicales libres estables (SFRP) y la polimerización por adición, fragmentación y transferencia reversible de cadena (RAFT). Estos tipos de polimerizaciones son muy útiles para una variedad de compuestos basados en dobles enlaces reactivos, como son los derivados estirénicos y acrílicos. Sin embargo, existen otras posibilidades, como es el uso de monómeros cíclicos que al abrirse generan estructuras lineales.

#### 1.3.1. Polimerización por apertura de anillo

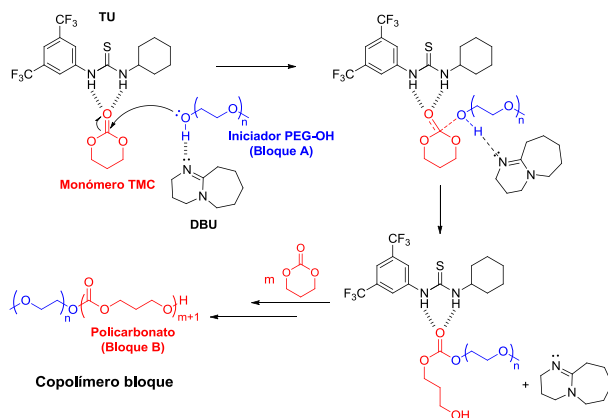
En las polimerizaciones por apertura de anillo (ROP), el alargamiento de cadena tiene lugar mediante sucesivas adiciones del grupo terminal del polímero a un centro reactivo de un monómero cíclico, que se abre uniéndose a la cadena.<sup>13</sup> Lo que tienen en común estas reacciones es que los monómeros son anillos y que pueden considerarse polimerizaciones controladas. Los ciclos de 3 a 8 átomos suelen polimerizar dada la pérdida de entalpía asociada al alivio de la tensión de anillo.<sup>14</sup> La diversidad en los monómeros empleados y en los mecanismos de polimerización, hace que sea uno de los métodos de síntesis más utilizados en la obtención de polímeros con estructura controlada, junto con las polimerizaciones radicalarias e iónicas ya mencionadas.

La ROP de carbonatos cíclicos es el método más efectivo para sintetizar policarbonatos. En comparación con otros tales como la policondensación, que presenta un bajo control del peso molecular y de la dispersidad; o la copolimerización de dióxido de carbono con epóxidos, que necesita de catalizadores metálicos para tener lugar, la ROP muestra una buena reproducibilidad y la

posibilidad de sintetizar policarbonatos con alto peso molecular y baja dispersidad.<sup>15</sup> Puede ser llevada a cabo tanto en fundido como en disolución y por diversos mecanismos, ya sean catiónicos, aniónicos, enzimáticos u organocatalíticos. Dada la creciente aplicación biomédica de este tipo de polímeros, es especialmente interesante la utilización de organocatalizadores en sustitución de los catalizadores metálicos, evitando así residuos tóxicos derivados.

En el caso de la polimerización catalizada de carbonatos cíclicos de seis miembros, como el trimetilencarbonato (1,3-dioxan-2-ona, TMC), han sido estudiados varios organocatalizadores.<sup>16</sup> Entre ellos se encuentran guadininas, como el 1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-eno (TBD); amidinas, como el 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU); carbenos *N*-heterocíclicos, amino-tioureas y combinaciones catalíticas, como la del producto natural (-)sparteina con tioureas como la 1-(3,5-bis(trifluorometil)fenil-3-ciclohexil-2-tiourea (TU). Para iniciar una polimerización se necesita escoger el tipo de iniciador que la favorezca en función del grupo reactivo del monómero. Utilizando polímeros en los que uno de sus extremos contenga un grupo apto para provocar la apertura del anillo, se puede lograr la síntesis de copolímeros bloque. El polietilenglicol (PEG) es un polímero utilizado en aplicaciones biomédicas debido a que no presenta toxicidad, ni inmunorrespuesta, es biocompatible, y además soluble en diferentes disolventes, entre los que se encuentra el agua. Debido a que hay variedad de PEG con un grupo hidroxilo terminal, estos polímeros pueden ser utilizados como iniciadores para polimerizar monómeros cíclicos, como pueden ser los carbonatos, y obtener BCs por ROP. Así, en determinadas polimerizaciones catalizadas una parte de catalizador o del sistema catalítico actúa como base de Lewis activando el iniciador, que en el caso representado en la *Figura 1.3.* es el PEG (bloque A), y otra zona o sustrato actúa como ácido de Lewis, aumentando la electrofilia del carbonato y favoreciendo el ataque nucleofílico sobre el mismo, dando lugar a la formación del policarbonato (bloque B).

Los carbonatos cíclicos de seis miembros derivados del ácido 2,2-bis(hidroximetil)propiónico (ácido bis-MPA), que son en los que se va a centrar este trabajo, son útiles por la posibilidad de incorporar, a través de su grupo carboxilo, diversas cadenas laterales que permitan la funcionalización del policarbonato. En este caso ha resultado especialmente efectiva la catálisis de sistemas TU-DBU, que actúan como ácido y base de Lewis respectivamente, y de sustratos “superbásicos” como el TBD.<sup>17</sup> Ambos muestran elevadas conversiones en periodos de tiempo relativamente cortos, aunque el sistema TU-DBU manifiesta un mejor control del peso molecular y la dispersidad del polímero, seguramente debido a la alta reactividad del TBD, que deriva en una mayor polidispersidad.



**Figura 1.3.** Síntesis de copolímeros bloque de policarbonatos basados en el monómero TMC mediante ROP, con el sistema catalítico TU-DBU y PEG-OH como iniciador (Adaptado Referencia 18).<sup>18</sup>

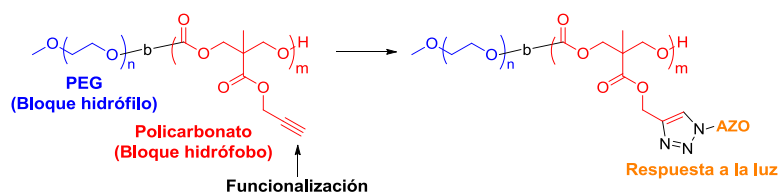
### 1.4. Antecedentes del grupo de investigación

El grupo *Cristales Líquidos y Polímeros* de la Universidad de Zaragoza ha estado estudiando durante los últimos años la síntesis y el comportamiento de copolímeros bloque anfífilos con diferentes estructuras, y funcionalizados con grupos que confieren respuesta a estímulos para la liberación controlada de fármacos.

Se comenzó estudiando el autoensamblado en medio acuoso de copolímeros anfífilos de tipo lineal-dendrítico, funcionalizados mediante química covalente con grupos con respuesta a la luz. En los primeros trabajos, se investigó la síntesis de estas macromoléculas mediante reacciones tipo 'click' de bloques preformados de polietilenglicol y dendrones basados en ácido bis-MPA, estos últimos funcionalizados con unidades de 4-cianoazobenceno con respuesta a la luz UV.<sup>19</sup> Posteriormente, se estudió su comportamiento en medio acuoso demostrando que se formaban diferentes estructuras micelares y vesículas, que variaban en función de la relación hidrófilo/hidrófobo de los bloques.<sup>20</sup> Mediante la formación de vesículas con polímeros dendrítico-lineales de misma naturaleza, se consiguió el encapsulamiento de moléculas tanto hidrófobas como hidrófilas, utilizando esta vez 4-isobutiloxiazobenceno como unidades con respuesta a la luz.<sup>21</sup> Más tarde, con la incorporación de cadenas lineales de polimetacrilato de oligo y dietilenglicol en el bloque hidrófilo, y utilizando también dendrones derivados de ácido bis-MPA funcionalizados con grupos azobenceno, se consiguió sintetizar copolímeros anfífilos con termo y foto-respuesta.<sup>22</sup> También fueron estudiadas macromoléculas con diferentes estructuras, como polímeros estrella de tipo *miktoarm*, en los que uno de los brazos contenía un grupo azobenceno con respuesta a la luz, y tres estaban constituidos por poli(*N,N*-dietilacrilamida) con propiedades de termo-respuesta.<sup>23</sup>

Por otro lado, se ha trabajado en la síntesis de copolímeros anfífilos de tipo lineal-lineal formados por bloques de polietilenglicol y polimetacrilato con unidades de 2,6-diacilaminopiridina. La protonación del nitrógeno de la piridina al disminuir el pH del medio, cambia la estructura del polímero confiriendo así respuesta a un estímulo diferente a los anteriores.<sup>24</sup> Se ha probado además que estas unidades pueden formar enlaces por puente de hidrógeno supramoleculares con grupos timina o carboxilo que, si están unidos a cadenas con unidades de azobenceno, presentan una alternativa a la funcionalización de grupos con foto-respuesta mediante química covalente.<sup>25,26</sup>

En busca de alternativas biodegradables, en los últimos años se ha estado trabajando con copolímeros bloque lineal-lineal utilizando policarbonatos como bloque hidrófobo. Haciendo uso de PEG como bloque hidrófilo y utilizando esta cadena como macroiniciador para la ROP de diferentes carbonatos cíclicos derivados del ácido bis-MPA, se ha llegado a estructuras anfífilas con grupos con respuesta a la luz unidos al polímero tanto de forma covalente<sup>27</sup> como supramolecular.<sup>28</sup> La amplia variedad en las posibles estructuras de estos carbonatos cíclicos, la facilidad en su funcionalización y sus características de biodegradabilidad, abren la puerta a trabajos en los que se busque potenciar esta versatilidad en la composición y respuesta del nanotransportador.

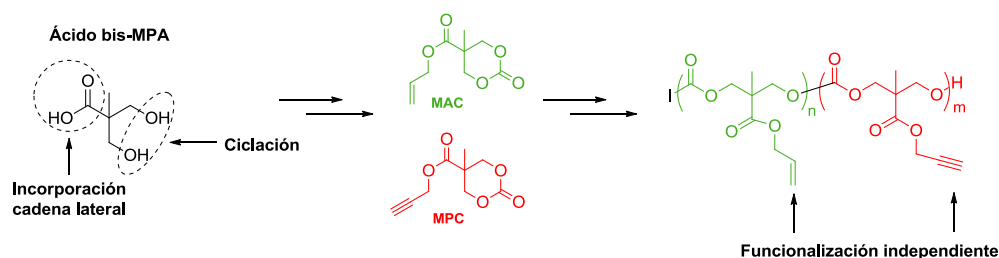


**Figura 1.4.** Copolímero bloque basado en policarbonatos estudiado en los últimos trabajos del grupo (Referencia 27).

## 2. OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO

Uno de los puntos clave de los policarbonatos alifáticos es la posibilidad de incorporar cadenas que cuelguen de la principal, y que contengan grupos funcionales potencialmente capaces de anexionar otras moléculas. Se han estudiado un amplio espectro de monómeros cíclicos con diferentes grupos colgantes (alilos, propargilos, azidas, ésteres activados)<sup>29</sup> capaces de formar policarbonatos mediante ROP y, a través de diversas etapas de post-polimerización, también se ha descrito su funcionalización con unidades que responden a estímulos. Aunque los carbonatos cíclicos pueden ser obtenidos por medio de varias rutas, utilizando el ácido bis-MPA como molécula base se consigue la incorporación de estas cadenas laterales a través de su grupo carboxilo, además de la ciclación del carbonato en un solo paso.

La funcionalización de policarbonatos alifáticos derivados de los carbonatos cíclicos 5-metil-5-aliloxicarbonil-1,3-dioxano-2-ona (MAC) y 5-metil-5-propargiloxicarbonil-1,3-dioxano-2-ona (MPC), ha sido estudiada para cada uno de ellos de forma individual. Sin embargo, la combinación de ambos monómeros en un solo copolímero, que al tener cadenas laterales distintas potenciaría la versatilidad en su funcionalización, no ha sido explorada hasta el momento.



**Figura 2.1.** Esquema de la incorporación de cadenas laterales y ciclación del ácido bis-MPA (izquierda), y de la posible combinación de los monómeros MAC y MPC para la síntesis de un copolímero con versatilidad en su funcionalización (derecha). 'I' representa el iniciador de la polimerización.

Inicialmente, el objetivo del trabajo abarcaba desde la optimización de la síntesis de monómeros MPC y MAC hasta la preparación de copolímeros bloque para su futura funcionalización. La última parte no fue posible realizarla dada la situación derivada de la declaración del estado de alarma, por lo que el trabajo finalmente se ha centrado en tres tareas:

- 1- Estudio de los antecedentes bibliográficos en el desarrollo de nanotransportadores con liberación controlada basados en los monómeros MPC y MAC.
- 2- Diseño de un procedimiento sintético para la preparación de nanotransportadores poliméricos biodegradables, potenciando su versatilidad en la respuesta a estímulos mediante la combinación de los monómeros MAC y MPC. Basado en un estudio bibliográfico sobre los procesos de copolimerización y qué se puede posteriormente preparar con los mismos, y siempre con posibilidades viables de acuerdo a los datos bibliográficos, consta de cuatro etapas representadas en la *Figura 2.2*, que comprenden la síntesis de los monómeros y la preparación de tres series de polímeros.
- 3- Optimización experimental de la síntesis de los carbonatos cíclicos MPC y MAC a partir de ácido bis-MPA, para su futura utilización en las siguientes series de polímeros según la ruta sintética diseñada:

- Serie I: Homopolimerización de MAC y estudio de su funcionalización con diferentes combinaciones de grupos R (3-mercaptopropil-1,2-propanodiol (DSH) y 2-[2-[2-(2-mercaptoeto)eto]eto]etanol (TEGSH)) para la formación del bloque hidrófilo y análisis de su termo-respuesta.
- Serie II: Síntesis de copolímeros bloque basados en MAC y MPC, y posterior funcionalización con unidades que puedan aportar respuesta a la temperatura y constituyan el bloque hidrófilo (R) y con foto-respuesta (4-isobutiloxi-4'-(6-azidohexiloxi)azobenceno ( $N_3$ -AZO)), respectivamente.
- Serie III: Síntesis de copolímeros estadísticos basados en los monómeros MAC y MPC, funcionalización y estudio de sus propiedades de autoensamblado frente a copolímeros bloque.

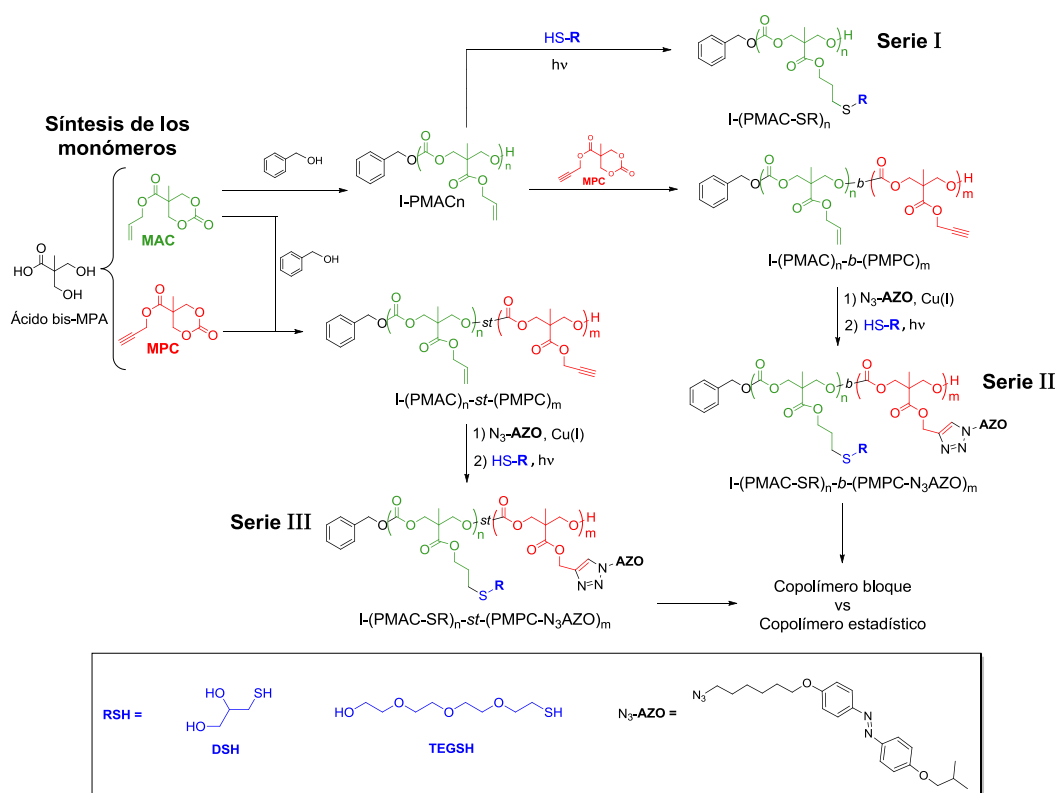


Figura 2.2. Resumen de la ruta sintética diseñada.

### 3. ESTUDIO DE LA APLICACIÓN DE MPC Y MAC A NANOTRANSPORTADORES CON LIBERACIÓN CONTROLADA

#### 3.1. Antecedentes bibliográficos

Utilizando monómeros con cadenas laterales constituidas por grupos alilo o propargilo, es posible llegar a una funcionalización completa del policarbonato. Esto es debido a que se llevan a cabo mediante reacciones de la química 'click', caracterizadas por la obtención de los productos con altos rendimientos y selectividad. Es el caso los carbonatos cíclicos MPC y MAC, para los cuales se va a realizar una recopilación de los estudios más recientes en su aplicación para nanotransportadores de fármacos con respuesta a estímulos. En concreto, los policarbonatos se utilizan en todos estos ejemplos como bloque hidrófobo de copolímeros anfífilos y como portadores de los grupos funcionales necesarios para llevar a cabo la funcionalización del copolímero.

#### 3.1.1. Cicloadición 1,3-dipolar para la funcionalización de policarbonatos derivados de MPC

La cicloadición 1,3-dipolar catalizada por Cu(I) (CuAAC), donde el grupo alquino del policarbonato actúa como dipolarófilo y una azida unida al grupo con respuesta a estímulos como 1,3-dipolo, ha sido empleada en la funcionalización de polímeros por su alta selectividad. Los ejemplos recogidos se comentan a continuación y son esquematizados en la *Figura 3.1*.

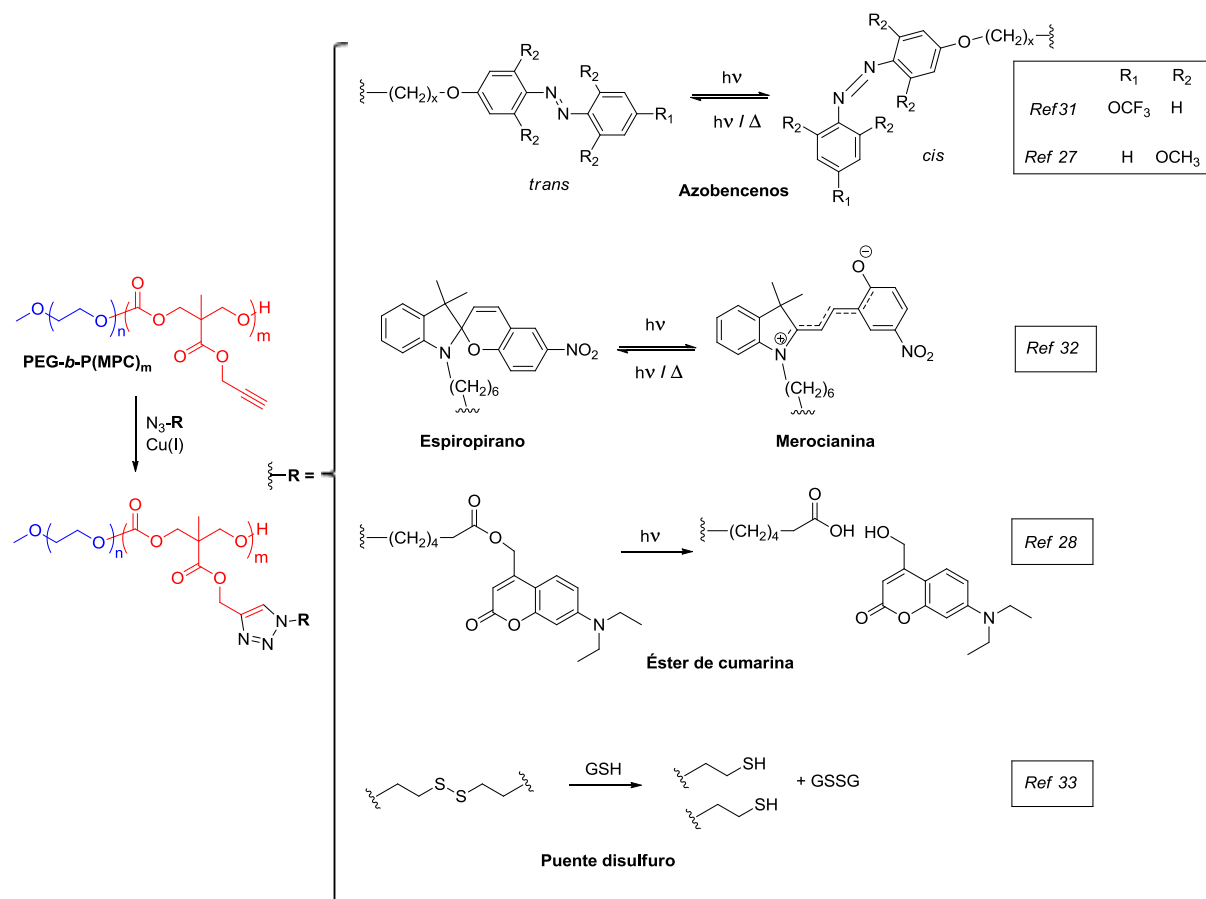
En ocasiones esta adición se utiliza para dotar de respuesta lumínica al policarbonato. Los azobencenos son uno de los grupos más utilizados en este ámbito debido a la capacidad de su doble enlace N=N de fotoisomerizar reversiblemente (isomerización *E-Z*). Al ser irradiado con luz de una longitud de onda cercana a 365 nm el isómero *trans* (*E*), termodinámicamente estable, isomeriza al *cis* (*Z*). Esta situación se puede revertir calentando o irradiando con luz de alrededor de 430 nm, aunque estas longitudes de onda varían en función de la naturaleza de los sustituyentes. La isomerización *trans-cis* produce la pérdida de la planaridad del *trans* y un aumento de la polaridad (y por tanto también de la hidrofilia).<sup>30</sup> Destruyendo el balance hidrófilo/hidrófobo inicial del copolímero es posible colapsar el ensamblado y liberar el fármaco contenido dentro del nanotransportador.

En el trabajo realizado por Hu *et al.*<sup>31</sup> se estudió la síntesis de un copolímero bloque anfífilo, utilizando una cadena de PEG como bloque hidrófilo y macroiniciador en la ROP del monómero MPC. Posteriormente y mediante una reacción CuAAC, el policarbonato fue completamente funcionalizado con 4-(4-azidabutiloxi)-4'-trifluorometoxi-azobenceno, responsable de dotar al polímero de foto-respuesta. El estudio del encapsulamiento de Rojo Nilo, molécula hidrófoba y fluorescente, mostró que las micelas formadas eran capaces de cambiar su estructura y liberar el fármaco tras la irradiación con luz UV de 365 nm. Después, enfrentándolas a luz de 450 nm, eran capaces de volver a ensamblarse como consecuencia de la formación del isómero *trans*. Estudios *in-vitro* pusieron en valor la baja toxicidad del nanotransportador, atribuido a la presencia de PEG y PC. Debido a que el objetivo de estos nanotransportadores es su aplicación biomédica y a que la luz UV puede dañar los tejidos, se están estudiando alternativas capaces de responder a luz de otras longitudes de onda. Mediante la incorporación otras unidades, como el 2,2',5,5'-tetrametoxiazobenceno, se han logrado obtener policarbonatos alifáticos que responden a luz de 530 nm, dentro del espectro del visible.<sup>27</sup>

La anexión de otros grupos con respuesta lumínica como espiropirano, también se ha estudiado para copolímeros PEG-P(MPC).<sup>32</sup> La transformación del espiropirano (hidrófobo) en merocianina (hidrófilo) tras la irradiación con luz UV de 365 nm, da lugar al colapso de las micelas y liberación del fármaco. La exposición a luz visible (620 nm), fue capaz de inducir de nuevo la formación de micelas dotando al sistema de una respuesta a la luz reversible. Por último, micelas formadas por copolímeros bloque anfífilos funcionalizados con ésteres de cumarina, también han demostrado ser capaces de liberar fármacos hidrófobos al irradiar con luz, esta vez del infrarrojo cercano (730 nm).<sup>28</sup>

Otra posible aplicación para este tipo de polímeros es la incorporación de unidades sensibles a reacciones redox que tienen lugar en el organismo. En el trabajo realizado por Xia *et al.*<sup>33</sup> se estudió la anexión de moléculas con puentes disulfuro en nanotransportadores con respuesta redox para el transporte de Doxorrubicina, fármaco anticancerígeno. Las células cancerígenas están dotadas de una alta concentración de glutatión (GSH). Esta molécula, capaz de reducir los puentes disulfuro, permitiría el colapso de las micelas con la consiguiente liberación del fármaco en la zona afectada.





**Figura 3.1.** Esquema resumen de los grupos con respuesta a estímulos incorporados en los nanotransportadores con policarbonatos basados en MPC como bloque hidrófobo (en rojo) y PEG como bloque hidrófilo (en azul).

### 3.1.2. Reacciones tiol-eno para la funcionalización de policarbonatos derivados de MAC

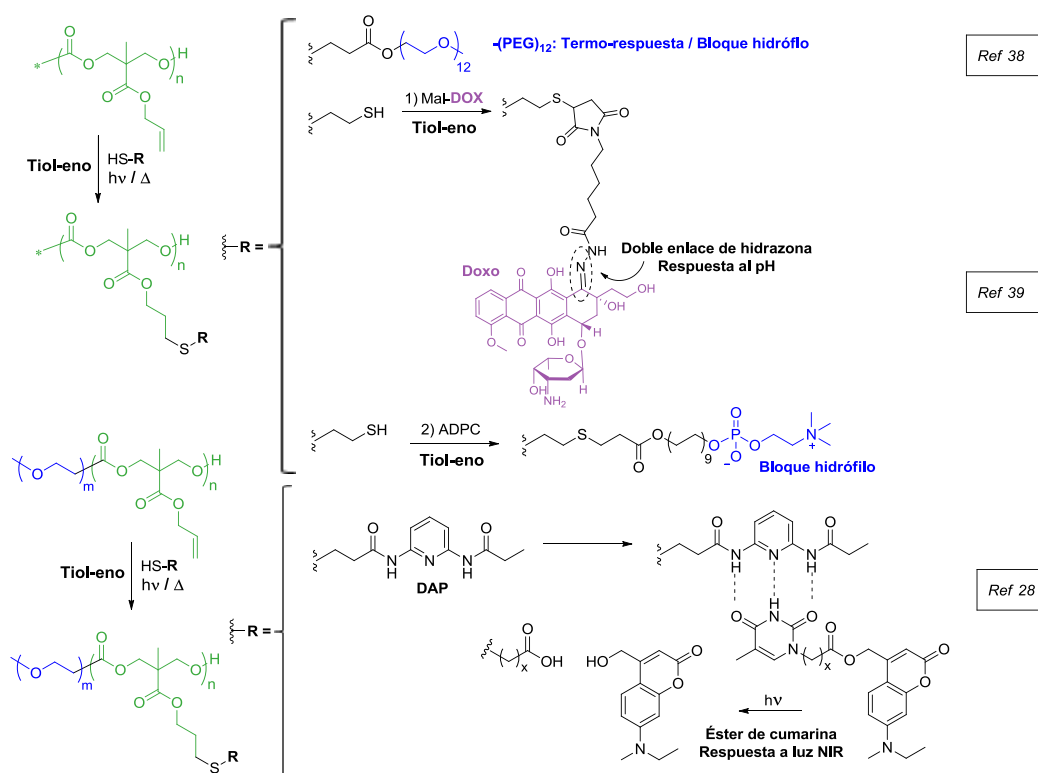
Uno de los métodos más empleados respecto a la modificación de los alqueno-policarbonatos es la incorporación de tioles unidos a grupos con respuesta a estímulos, a través de una adición radicalaria tiol-eno iniciada térmica o fotoquímicamente.<sup>34</sup> Aunque no sólo es específica para los alquenos (los tioles también pueden reaccionar con alquinos mediante una adición tiol-ino),<sup>35</sup> resulta de especial interés por su alta eficiencia. Esta reacción ha sido utilizada, entre otros, en la funcionalización de policarbonatos con termo-respuesta.

La termo-respuesta ha atraído la atención en el diseño de nanotransportadores, pudiendo ser un estímulo externo o interno, ya que tejidos dañados suelen tener una temperatura ligeramente superior a los sanos.<sup>36</sup> Al alcanzar una temperatura determinada, el nanotransportador puede experimentar un cambio de solubilidad que modifique su estructura. Si el polímero es soluble en agua a temperatura ambiente, y se vuelve insoluble al elevarla no muy por encima de la temperatura corporal, pueden ser útiles para la liberación de fármacos. Cuando esto ocurre, como el polímero se hace insoluble calentando, la temperatura a la que sucede es denominada *Low Critical Solution Temperature (LCST)*. Por debajo, el polímero es soluble debido a los puentes de hidrógeno que establece con el medio. Por encima, experimenta la ruptura al menos parcial de estos enlaces, volviéndose insoluble. Si la cadena de un polímero que responde a estas características se une a un bloque hidrófobo, es posible formar un copolímero anfífilo con termo-respuesta.

En investigaciones llevadas a cabo por *Lutz et al.*<sup>37</sup> se pusieron en valor las propiedades de termo-respuesta de metacrilatos de oligoetilenglicol (OEG) concluyendo que, según la relación hidrófilo/hidrófobo del polímero, se podía variar la LCST. En el caso de los policarbonatos derivados del MAC, se ha estudiado la funcionalización con cadenas de PEG mediante una reacción tiol-eno, como se muestra en la *Figura 3.2*.<sup>38</sup> Los hidrogeles resultantes mostraron cambios en su estructura a una temperatura cercana a la ambiente. Además se demostró que, con el cambio en la longitud de las cadenas PEG-tiol, la termo-respuesta también se veía afectada.

Los monómeros MAC también han sido empleados en la síntesis de nanotransportadores con respuesta al pH.<sup>39</sup> El policarbonato, a través de una reacción tiol-eno, es funcionalizado con 1,2-etanoditiol. En etapas posteriores se incorporan también mediante reacciones tiol-eno, por un lado, una cadena derivada de la fosfocolina que aporta la hidrofilia (ADPC) y, por otro lado, una segunda cadena que contiene un grupo hidrazona enlazado al anticancerígeno Doxorubicina (Mal-DOX). El polímero forma micelas y, dado que los enlaces hidrazona pueden romperse en torno a pH=5.0, el fármaco es liberado con la acidez del medio. En este caso, la Doxorubicina no se encuentra sólo encapsulada en el ensamblado, sino que queda enlazada con el polímero, lo que le confiere mayor estabilidad.

En cuanto a la foto-respuesta, en el trabajo realizado recientemente por *Roche et al.*<sup>28</sup> se combina la integración de forma covalente a través de la reacción tiol-eno de la 2,6-diacilaminopiridina (DAP), con la formación de enlaces de hidrógeno supramoleculares entre DAP y unidades de timina. Este último grupo lleva incorporado un éster de cumarina con respuesta a la luz de la región del infrarrojo cercano. Se vio que, en comparación con otros policarbonatos que incorporan la cumarina de forma covalente, la liberación de Rojo Nilo tiene lugar de manera más gradual.

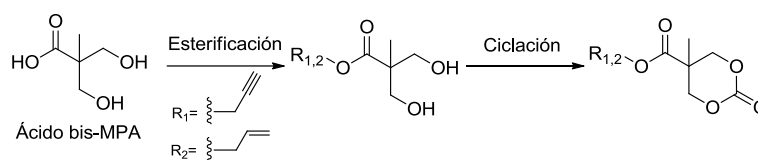


**Figura 3.2.** Esquema resumen de los grupos con respuesta a estímulos incorporados en nanotransportadores con policarbonatos basados en MAC como bloque hidrófobo (en verde) recogidos en este trabajo.

### 3.2. Diseño del procedimiento sintético de nanotransportadores poliméricos

Una vez vistos los antecedentes, se procede al diseño del procedimiento sintético de los materiales buscados para la preparación de los nanotransportadores. Con el objetivo de facilitar la liberación completa del fármaco en el tejido diana, una de las opciones es la fabricación de nanotransportadores que respondan a dos estímulos diferentes. Dado que la copolimerización de los monómeros MAC y MPC no ha sido explorada hasta el momento, se pretende diseñar un procedimiento sintético que permita la copolimerización de ambos, además de estudiar la funcionalización de los grupos alilo y propargilo de manera independiente con grupos que presenten respuesta a la temperatura y a la luz, respectivamente.

La síntesis de los monómeros puede darse a partir del ácido bis-MPA según el esquema que se muestra en la *Figura 3.3*. Los procesos de síntesis llevados a cabo de forma experimental serán discutidos en el *Apartado 4*.



**Figura 3.3:** Esquema sintético de los monómeros MPC ( $R_1$ ) y MAC ( $R_2$ ).

Para que los polímeros cuenten con capacidad de autoensamblaje en medio acuoso, estos deben ser anfífilos, es decir, tener un bloque hidrófobo y otro hidrófilo. Dado que los policarbonatos alifáticos constituyen una cadena hidrófoba, al menos uno de los grupos con lo que será funcionalizado el polímero debe aportar la hidrofilia. En este caso, las cadenas unidas al grupo alilo serán las encargadas de aportar la hidrosolubilidad. Se plantea el estudio de las dos cadenas para optimizar sus propiedades: la hidrofilia del 3-mercapto-1,2-propanodiol (DSH) y tanto la hidrofilia como la termo-respuesta del 2-{2-[2-(2-mercaptoetoxi)etoxi]etoxi}etanol (TEGSH). Por ello, en primer lugar se diseña la homopolimerización del monómero MAC y su posterior funcionalización (*Serie I*).

La homopolimerización de MAC mediante ROP ha sido estudiada para diferentes tipos de sistemas de organocatálisis. Tempelaar *et al.* optimizaron la reacción con el sistema DBU-TU empleando alcohol bencílico como iniciador de la polimerización.<sup>40</sup> Se suele escoger este iniciador ya que, al tener hidrógenos aromáticos, facilita el estudio del grado de polimerización por <sup>1</sup>H-RMN relacionando las señales terminales con las de las unidades repetitivas, que aparecen en regiones diferenciadas del espectro. Utilizando una relación  $[MAC]_0:[I]_0=20$  y llevando a cabo la reacción en DCM, a 25°C, durante 4 horas y con una relación del sistema catalítico respecto al monómero  $[MAC]:[TU]:[DBU]=1:0.1:0.05$ , se llegó a una conversión del 92 %. Las cantidades de monómero e iniciador que deberían utilizarse dependerán del grado de polimerización requerido, que se calcula de forma teórica con la siguiente expresión:

$$DP_{teor,PMAC}(n) = \frac{[MAC]_0}{[I]_0} \cdot C$$

**Ecuación 1.** Expresión para el grado de polimerización teórico promedio de PMAC ( $n$ ).

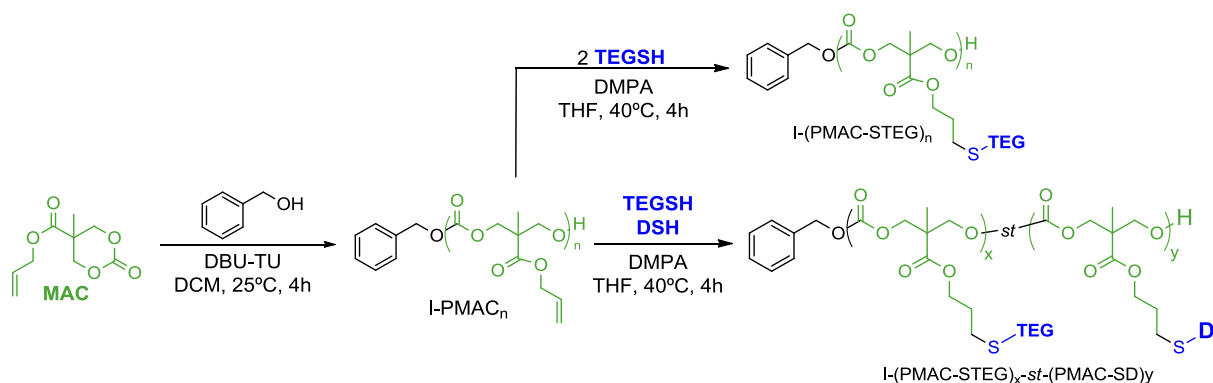
Siendo  $C$  la conversión de polimerización definida por la *Ecuación 2*, donde  $[MAC]_t$  corresponde a la concentración residual de monómero a un tiempo  $t$ :

$$\text{Conversión } (C) = \frac{[MAC]_0 - [MAC]_t}{[MAC]_0}$$

**Ecuación 2.** Expresión para la conversión de la polimerización de  $PMAC_n$ .

En cuanto a la funcionalización del polímero, esta se suele llevar a cabo mediante reacciones ‘click’ tipo tiol-eno radicalarias. En trabajos anteriores del grupo *Cristales Líquidos y Polímeros*<sup>41</sup> fueron estudiadas este tipo de reacciones iniciadas tanto de forma térmica como lumínica, en este último caso utilizando como iniciador 2,2-dimetoxi-1,2-difeniletano-1-ona (DMPA). Se concluyó que la conversión de los grupos alilo sólo se lograba de forma cuantitativa irradiando luz UV y con proporciones tiol:eno iguales o superiores a 2:1.

Para conseguir respuesta a la temperatura, Ajiro *et al.* emplearon homopolímeros de carbonatos cíclicos de seis miembros sintetizados a partir de 1,1,1-tris(hidroximetil)etano y funcionalizados con distintas cadenas de oligoetilenglicol, entre ellas tosilato de 2-{2-(2-metoxietoxi)etoxi}etilo.<sup>42</sup> En este caso, se obtuvieron valores de “cloud point” (temperatura a la cual se detecta que el polímero se ha vuelto insoluble a través de medidas de turbidimetría) alrededor de 33°C, cercanos a la temperatura corporal, con DP=25. Empleando este trabajo como referencia, se plantea comenzar con la obtención de un homopolímero basado en MAC con DP=10, algo menor pero del mismo orden de magnitud, con el objetivo de facilitar la síntesis del polímero y la posterior copolimerización. A partir de este dato aproximado, se podría llevar a cabo su funcionalización con TEGSH para estudiar la respuesta a la temperatura. Posteriormente y a través de la adición de diferentes combinaciones de TEGSH y DSH al homopolímero basado en MAC inicial, se podría estudiar tanto la termo-respuesta aportada por la primera cadena como la hidrofilia de la segunda en el copolímero estadístico formado.



**Figura 3.4:** Esquema de la homopolimerización de MAC y funcionalización por adición radicalaria tiol-eno ( $x+y=n$ ).

Una vez optimizada la relación TEGSH:DSH para la obtención de termo-respuesta cercana a la temperatura corporal en el polímero basado en MAC, se procedería a la copolimerización los monómeros MAC y MPC (*Serie II*). En el trabajo realizado por Pratt *et al.* se estudió la formación de copolímeros bloque y estadísticos mediante la polimerización secuencial de carbonatos cíclicos diferentes incluyendo el MPC, si bien no se estudia la copolimerización con MAC.<sup>17</sup> Utilizando un primer homopolímero como macroiniciador, que en el caso de este trabajo será  $PMAC_n$  (aunque de igual manera podría ser  $PMPC$ ), el segundo monómero, MPC, sería añadido a la mezcla de reacción para estudiar su copolimerización. De acuerdo con la bibliografía consultada, se emplearía un sistema

de organocatálisis tipo TU-DBU con una relación respecto al monómero  $[MPC]:[TU]:[DBU]=1:0.05:0.05$  y la reacción se llevaría a cabo en DCM, durante 3 horas y a 20°C. Las cantidades de macroiniciador y monómero dependerán de nuevo del grado de polimerización requerido:

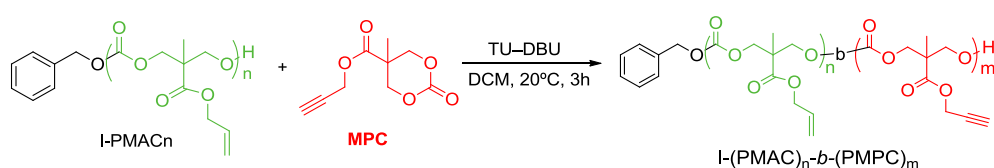
$$DP_{teor,PMPC}(m) = \frac{[MPC]_0}{[PMAC_n]_0} \cdot C$$

**Ecuación 3.** Expresión para el grado de polimerización teórico promedio de PMPC ( $m$ ).

Definiendo esta vez la Conversión ( $C$ ) como:

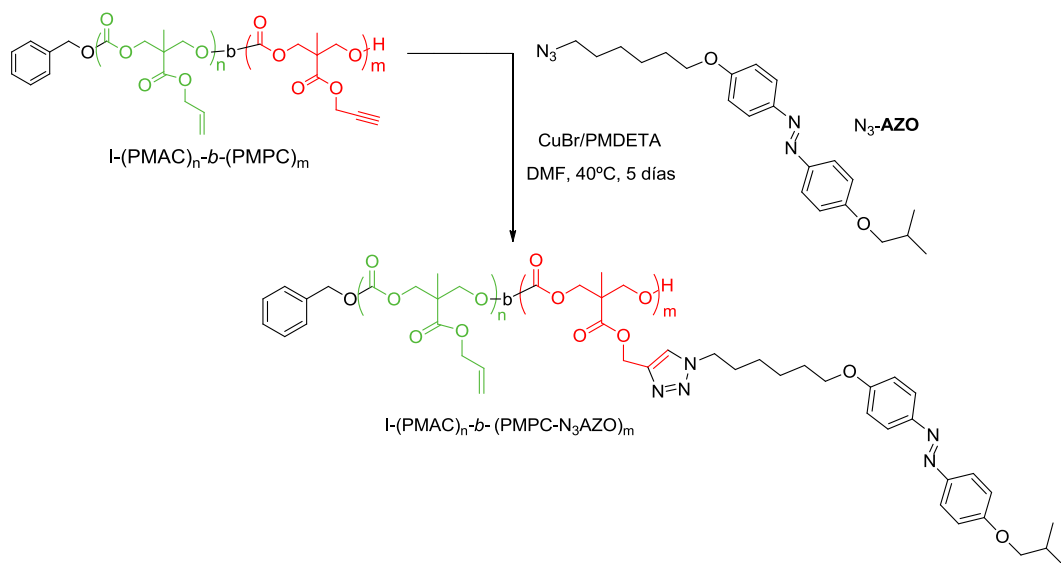
$$Conversión(C) = \frac{[MPC]_0 - [MPC]_t}{[MPC]_0}$$

**Ecuación 4.** Expresión para la conversión de la copolimerización de PMPC.



**Figura 3.5:** Esquema de síntesis del copolímero bloque a partir de I-PMAC<sub>n</sub> y MPC.

En este punto, se plantea el objetivo de llevar a cabo la funcionalización independiente de ambos bloques. Para ello, debido a que los tioles pueden reaccionar tanto con los grupos alqueno como con los alquino, en primer lugar se debe realizar la cicloadición 1,3-dipolar selectiva para los grupos alquino. La azida empleada llevaría incorporada el grupo 4-isobutiloxiazobenzeno ( $N_3$ -AZO), con el que ya se ha trabajado en estudios anteriores del grupo *Cristales Líquidos y Polímeros* para conseguir respuesta a la luz UV.<sup>27</sup> Siguiendo directrices de los trabajos mencionados, se llevaría a cabo con el sistema catalítico CuBr/PMDETA ( $N,N,N',N'',N'''$ -pentametildietilentriamina), en DMF, a 40°C, durante 5 días, bajo atmósfera de Ar y con la relación  $[PMPC]:[N_3\text{-AZO}]:[CuBr]:[PMDETA] = 1:2:0.3:0.3$ .



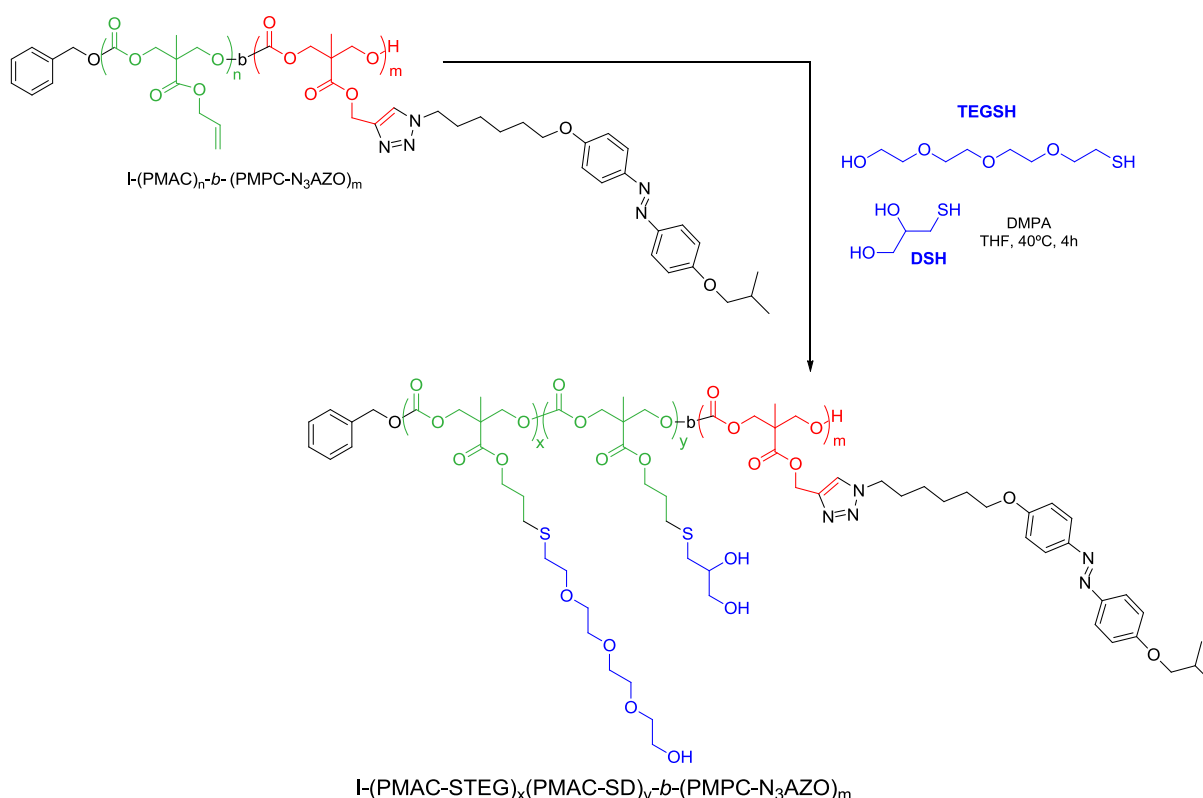
**Figura 3.6.** Esquema de funcionalización del copolímero bloque con  $N_3$ -AZO.

Una vez comprobado que la funcionalización de los grupos alquino ha sido completa, y que los alquenos no han sufrido reacciones indeseadas, se procedería a la segunda funcionalización. En este caso, las cadenas hidrófilas serían incorporadas mediante una reacción tior-eno en las condiciones optimizadas con el correspondiente homopolímero de MAC. Se ha visto que, para la obtención de vesículas en medio acuoso, la relación hidrófilo/hidrófobo del copolímero debe estar en torno a 20:80.<sup>27</sup> Los grados de polimerización de ambos bloques deben ajustarse de modo que se cumpla esta relación. Asumiendo, tal y como se ha discutido anteriormente, un grado de polimerización del bloque  $\text{PMAC}_n$   $n=10$ , se puede calcular de manera aproximada el grado de polimerización requerido para el bloque  $\text{PMPC}_m$ .

**Tabla 3.1.** Cálculo del grado de polimerización teórico promedio para  $\text{PMPC}$  ( $m$ ).

TEGSH : DSH <sup>1</sup>	$M_n(\text{HFL})^2$ (g/mol)	$M_n(\text{HFB})^3$ (g/mol)	$M_n(\text{I-PMAC}_{10})^4$ (g/mol)	$m^5$
1 : 0	2100	8400	2108	aprox. 11
8 : 2	1896	7584	2108	aprox. 9
6 : 4	1692	6768	2108	aprox. 8

<sup>1</sup>Posibles relaciones de las cadenas hidrófilas optimizadas con el homopolímero de MAC. <sup>2</sup> $M_n$  del bloque hidrófilo calculada con la relación entre las cadenas hidrófilas y sus  $M_n$ : 210 y 108 g/mol. <sup>3</sup> $M_n$  del bloque hidrófobo si  $\text{HFL}:\text{HFB}=20:80$ . <sup>4</sup> $M_n$  del homopolímero  $\text{I-PMAC}_{10}$  calculada como  $M_n(\text{I})+M_n(\text{MAC})\cdot 10=108+200\cdot 10$ . <sup>5</sup> $m=[M_n(\text{HFB})-M_n(\text{I-PMAC}_{10})]/M_n(\text{MPC-N}_3\text{AZO})$ .



**Figura 3.7.** Esquema de funcionalización del copolímero bloque con las cadenas hidrófilas ( $x+y=n$ ).

Esta metodología puede aplicarse también a la preparación de copolímeros estadísticos (*Serie III*). Primero, utilizando directamente una mezcla de monómeros MAC y MPC en la polimerización con alcohol bencílico como iniciador, con las cantidades necesarias según el grado de polimerización requerido. Posteriormente, mediante la funcionalización secuencial de los grupos propargilo y alilo daría lugar a un copolímero estadístico funcionalizado. La posibilidad de autoensamblado este copolímero se compararía con la del bloque.

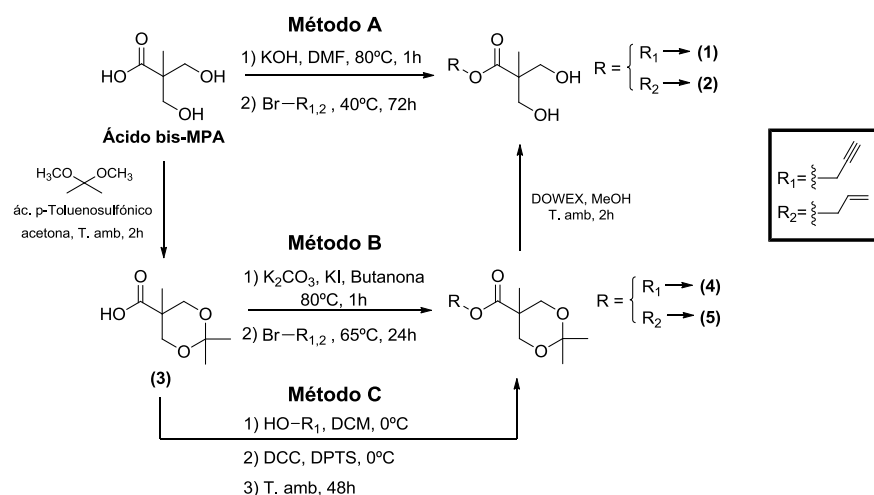
## 4. PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este apartado se presenta la optimización llevada a cabo experimentalmente para los procedimientos sintéticos de dos monómeros funcionalizados, MPC y MAC, con el objetivo de poder ser utilizados en las futuras polimerizaciones y copolimerizaciones por apertura de anillo planteadas previamente. Además, será discutida la caracterización por Resonancia Magnética Nuclear de protón ( $^1\text{H}$ -RMN) de los productos obtenidos y, en el caso de los monómeros finales, también por espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier (FTIR). Los espectros no incluidos en la discusión se encuentran recogidos en los Anexos.

La síntesis de los monómeros a partir de ácido bis-MPA se realiza en dos pasos diferenciados: formación del éster precursor y ciclación del carbonato.

### 4.1 Formación de ésteres precursores: síntesis de 2,2-bis(hidroximetil)propionato de propargilo (1) y 2,2-bis(hidroximetil)propionato de alilo (2)

La introducción en el carboxilo del ácido bis-MPA de una cadena con un grupo funcional al que, en etapas posteriores, sea posible anexionar una unidad que presente respuesta a estímulos, se lleva a cabo en esta etapa. Se obtuvieron el 2,2-bis(hidroximetil)propionato de propargilo (1), precursor del carbonato cíclico MPC, y el 2,2-bis(hidroximetil)propionato de alilo (2), precursor del carbonato cíclico MAC. La síntesis del precursor (1) se efectuó a través de tres métodos sintéticos, tal y como se muestra en la *Figura 4.1*. A partir de la ruta encontrada en la bibliografía y ya realizada en trabajos anteriores del grupo *Cristales Líquidos y Polímeros* (Método A), se propusieron otras dos alternativas, los Métodos B y C, en búsqueda de un aumento del rendimiento. El precursor (2) se sintetizó por los Métodos A y B.

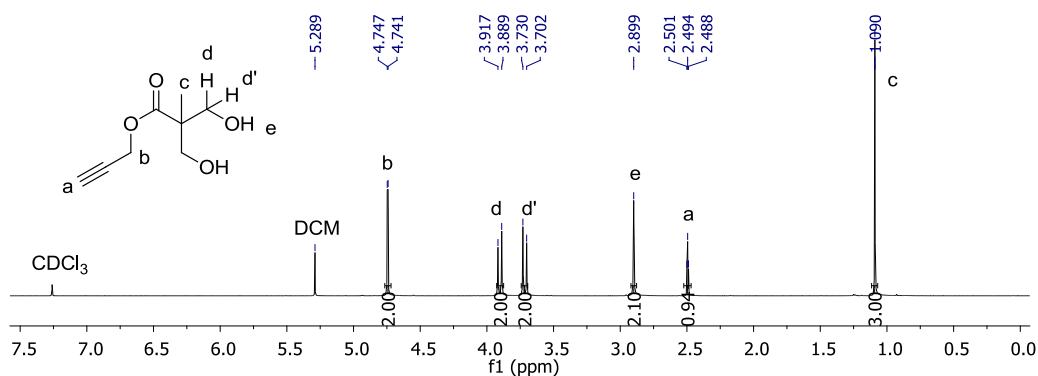


**Figura 4.1.** Esquema de los Métodos A, B y C llevados a cabo para la optimización de la síntesis de los precursores (1) y (2).

#### 4.1.1. Método A

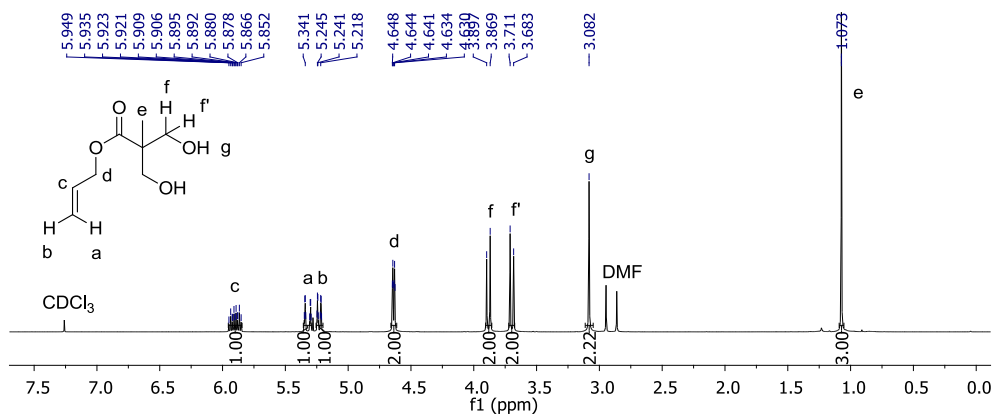
En este caso se llevó a cabo la esterificación del ácido bis-MPA por un mecanismo de sustitución nucleófila S<sub>N</sub>2, tal y como se indica en la literatura.<sup>31</sup> En el caso de la síntesis del precursor (1), se disolvieron ácido bis-MPA e hidróxido de potasio (KOH) en *N,N*-dimetilformamida (DMF) y a reflujo, para formar el carboxilato que actuaría como nucleófilo. Posteriormente, se añadió el sustrato bromuro de propargilo, que es atacado por el carboxilato dando lugar al éster. Para eliminar la DMF

fue necesario llevar a cabo dos procesos: primero una destilación, con la que no se consiguió una eliminación completa del disolvente, y posteriormente una extracción líquido-líquido. Finalmente, se obtuvo el éster deseado con un rendimiento del 22 %, tal y como se observa en el espectro  $^1\text{H}$ -RMN de la *Figura 4.2*. Estudiando el espectro, se advierte que la esterificación del ácido se ha completado gracias a la señal *a*, correspondiente al hidrógeno unido al carbono sp. Aparece a un desplazamiento de 2.53 ppm como triplete, debido al acoplamiento con los dos hidrógenos *b*. Se observa también que los hidrógenos *d* y *d'*, ambos unidos al mismo carbono, aparecen como dos señales distintas que se acoplan entre sí. Esto es debido a que se trata de hidrógenos diastereotópicos.



**Figura 4.2.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto (1) obtenido por el Método A (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)).

Esta ruta sintética se empleó de igual forma para la síntesis del precursor (2), utilizando esta vez como sustrato bromuro de alilo y obteniendo un rendimiento del 19 %. En el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la *Figura 4.3* se observan las señales *a*, *b*, *c* y *d* correspondientes al grupo introducido. Los hidrógenos terminales del alilo son no equivalentes, corresponden a las señales *a* y *b*, y se distinguen gracias a la constante de acoplamiento con *c*, mayor en el caso del hidrógeno en *trans* ( $J_{ac}=17.2\text{ Hz} > J_{bc}=10.4\text{ Hz}$ ).



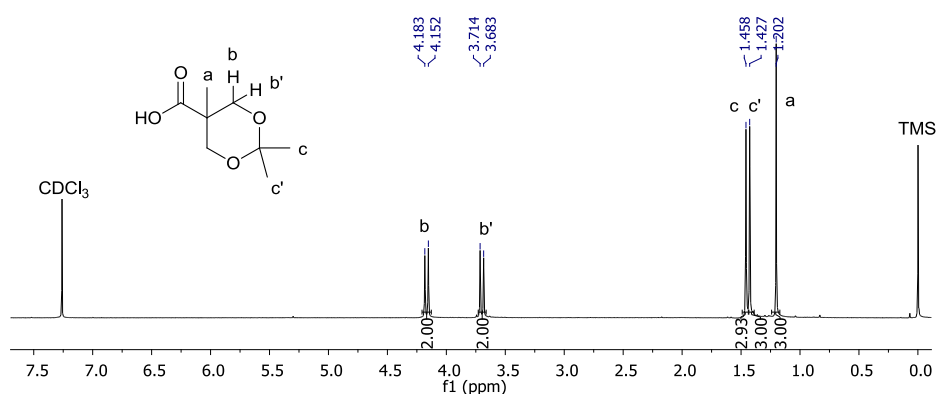
**Figura 4.3.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto (2) obtenido por el Método A (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)).

Debido al bajo rendimiento obtenido, se estudiaron las posibles causas. Aunque el carboxilato derivado del ácido bis-MPA es un buen nucleófilo, el sustrato contiene un buen grupo saliente como es el bromuro y la reacción se realizó en un disolvente polar aprótico (DMF), se advierte un problema de quimioselectividad. La presencia de dos grupos hidroxilo en la molécula hace razonable pensar que estos también puedan actuar como nucleófilos, compitiendo en la reacción. Además, al utilizar una base fuerte como es el KOH, este puede desplazar al Br del sustrato y dar lugar al alcohol, que limitaría el rendimiento en el caso de que no se controle bien la estequiometría.



## 4.1.2. Método B

Con el objetivo de aumentar el rendimiento de la reacción, el Método B se centra en la realización de una serie de modificaciones sobre la síntesis descrita en el Método A. En la primera etapa, se llevó a cabo la protección de los grupos hidroxilo del ácido bis-MPA en vista a evitar su posible competencia en la sustitución nucleófila, e impidiendo así la obtención de productos secundarios. Para ello, se hizo reaccionar el ácido bis-MPA con 2,2-dimetoxipropano, en acetona y catalizando en medio ácido, formando el acetal que actúa como grupo protector. Se obtuvo el ácido 2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxílico (3) con un 83 % de rendimiento. La protección del diol se confirma mediante el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN de la *Figura 4.4*, en el que se observan dos singletes c y c' correspondientes a los dos metilos del acetal, que no son químicamente equivalentes. Su diastereotopicidad es debida a que en posición 4 al carbono acetálico hay dos sustituyentes diferentes: un metilo y un grupo carboxilo. Cada uno de los metilos del acetal estará en *cis* o *trans* a los grupos en 4 y, por tanto, en dos entornos químicos distintos. Se obtienen dos señales separadas que integran por tres hidrógenos cada una.



**Figura 4.4.** Espectro  $^1\text{H}$ -RMN del compuesto (3) (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm)).

Para la esterificación se utilizó, sustituyendo al KOH, una base como es el carbonato de potasio ( $\text{K}_2\text{CO}_3$ ) que debería ser suficiente para la desprotonación del ácido. Además, se añadió KI de forma que el Br queda desplazado por el I, un mejor grupo saliente que facilita el avance de la reacción. Se empleó butanona en lugar de DMF como disolvente, también polar aprótico, dado que al tener un punto de ebullición menor (80°C frente a 153°C) facilita su eliminación, evitando la destilación y eliminando el disolvente por evaporación.

En el caso del compuesto (4), esta etapa finalizó con un rendimiento del 60 %. En el espectro  $^1\text{H}$ -RMN se observa tanto el triplete  $\alpha$  correspondiente al hidrógeno unido al carbono alquínico, como los dos metilos del acetal. Para el compuesto (5) concluyó con un 71 % de rendimiento, observándose las señales correspondientes al alilo y al acetal ya comentadas anteriormente.

Por último, se procedió a la desprotección del diol con la resina ácida DOWEX® 50-W2 en metanol, produciéndose de manera casi cuantitativa. Se observó que, tal y como era esperado, la protección del diol solventó el problema de la quimioselectividad y condujo a un aumento del rendimiento en la esterificación, pasando del 22 al 60 % y del 19 al 71 % para la síntesis de (1) y (2) respectivamente. Dado que en este método se necesitaron otras dos etapas, el rendimiento global baja hasta un 55 y 59 %, siendo aun así superior al del Método A.

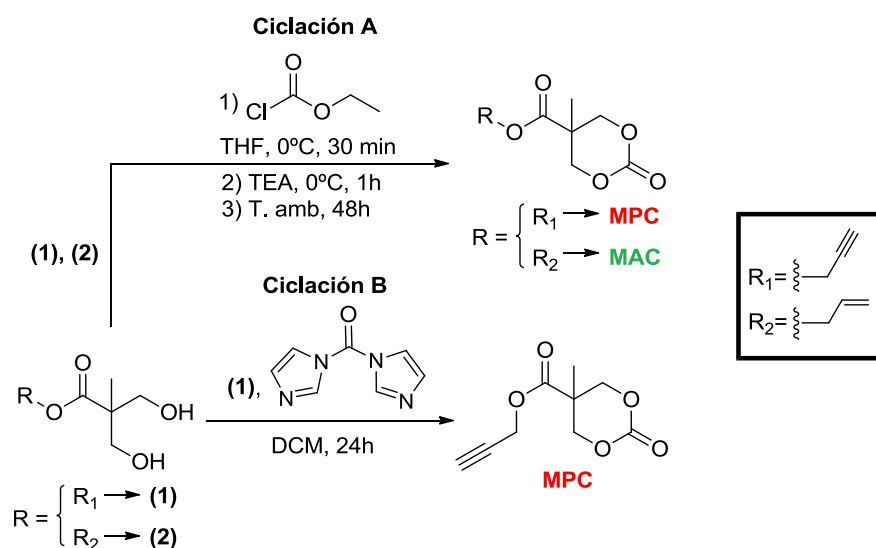
### 4.1.3. Método C

En 1978 fue publicado un mecanismo de esterificación desarrollado por *Steglich, W. y Neises, B.*, en el cual se hace uso de la 4-dimetilaminopiridina (DMAP) para acelerar la esterificación con alcoholes de ácidos carboxílicos activados con *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC).<sup>43</sup> Años después, *Moore y Stupp* desarrollaron una modificación de este mecanismo combinando cantidades equimolares de DMAP y ácido *p*-toluenosulfónico. La sal formada, *p*-toluenosulfonato de 4-(dimetilamino)piridinio (DPTS), actúa como catalizador de la reacción evitando la formación de productos secundarios.<sup>44</sup> Además, al ser un reactivo no higroscópico, puede ser almacenado durante largos periodos de tiempo. En el Método C se llevó a cabo la formación del éster mediante el procedimiento de *Moore y Stupp* como ruta de síntesis alternativa a la sustitución nucleófila bimolecular.

El diol del ácido bis-MPA fue protegido con la formación de un acetal, tal y como se describe en el Método B. La esterificación se realizó añadiendo el alcohol propargílico, DCC y DPTS en DCM, primero en baño de hielo y, tras 15 minutos, dejando agitar a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción dio lugar al éster deseado con un rendimiento del 66 % que, con la desprotección del diol, finaliza con un rendimiento global del 54 %. Con este método se concluye que la variación de la esterificación de *Steglich* llevada a cabo por *Moore y Stupp* también es una buena alternativa al Método A, pero en este caso apenas mejora los rendimientos de B. En cuanto al tratamiento y purificación, el Método C es algo más costoso, dado que el producto residual diciclohexilurea (DCU) es difícil de eliminar. Se tuvo que llevar a cabo mediante una cromatografía en columna para separar restos de DCC y alcohol propargílico, y una posterior precipitación en éter frío para eliminar la DCU, de la que hicieron falta varias repeticiones para perder la mínima cantidad de producto. Además, en esta esterificación la reacción ha de dejarse en agitación durante 48 h frente a las 24 del Método B.

## 4.2. Ciclación de los precursores: síntesis de MPC y MAC

A partir de los precursores (1) y (2), se llevó a cabo la ciclación del diol para obtener cada uno de los monómeros. La síntesis de los carbonatos cíclicos fue llevada a cabo a través de dos rutas distintas, esquematizadas en la *Figura 4.5*. La primera de ellas (Ciclación A) se realizó con ambos precursores, mientras que la segunda (Ciclación B) únicamente fue probada para la obtención del MPC.



**Figura 4.5.** Esquema de las Ciclaciones A y B llevados a cabo para la optimización de la síntesis de MPC y MAC.

## 4.2.1. Ciclación A

La ciclación de los precursores (1) y (2) se realizó en este caso a través de una sustitución nucleófila de acilo. El cloroformiato de etilo es atacado primeramente por uno de los grupos hidroxilo, formando un éster, y tras la reacción del segundo da lugar a la obtención del carbonato. Tuvo lugar en THF anhidro y empleando trietilamina (TEA) como base para la eliminación del HCl formado. En el caso del precursor (1), la purificación fue llevada a cabo mediante cromatografía en columna de sílice y a presión, tal y como se había estado realizando en trabajos previos,<sup>41</sup> obteniendo MPC con un rendimiento del 9 %. En el  $^1\text{H}$ -RMN de la Figura 4.6 (a), se identifica el grupo alquínilo con un triplete a 2.53 ppm y se aprecia la ausencia de la señal del diol tras la formación del carbonato.

Buscando justificar el bajo rendimiento obtenido, durante la purificación se separó e identificó una de las impurezas mediante  $^1\text{H}$ -RMN (Figura 4.6 (b)) y COSY (Figura 4.7). En el espectro 1D se observan nuevamente las señales *a* y *b* correspondientes al grupo alquínilo. Aparecen además dos cuartetos correspondientes a las señales *d* y *e* que integran por cuatro núcleos cada una y un triplete a 1.30 ppm con un integral de nueve. Haciendo uso del espectro en 2D, se advierte que las señales *e* y *f* se acoplan entre ellas. Se identificó el compuesto como el resultante del ataque nucleófilo del diol del sustrato (1) a dos moléculas de cloroformiato, siendo *e* y *f* las señales correspondientes a los grupos  $-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_3-$  de este último, y explicando la integral de nueve hidrógenos por el solapamiento de las señales *c* y *f*.

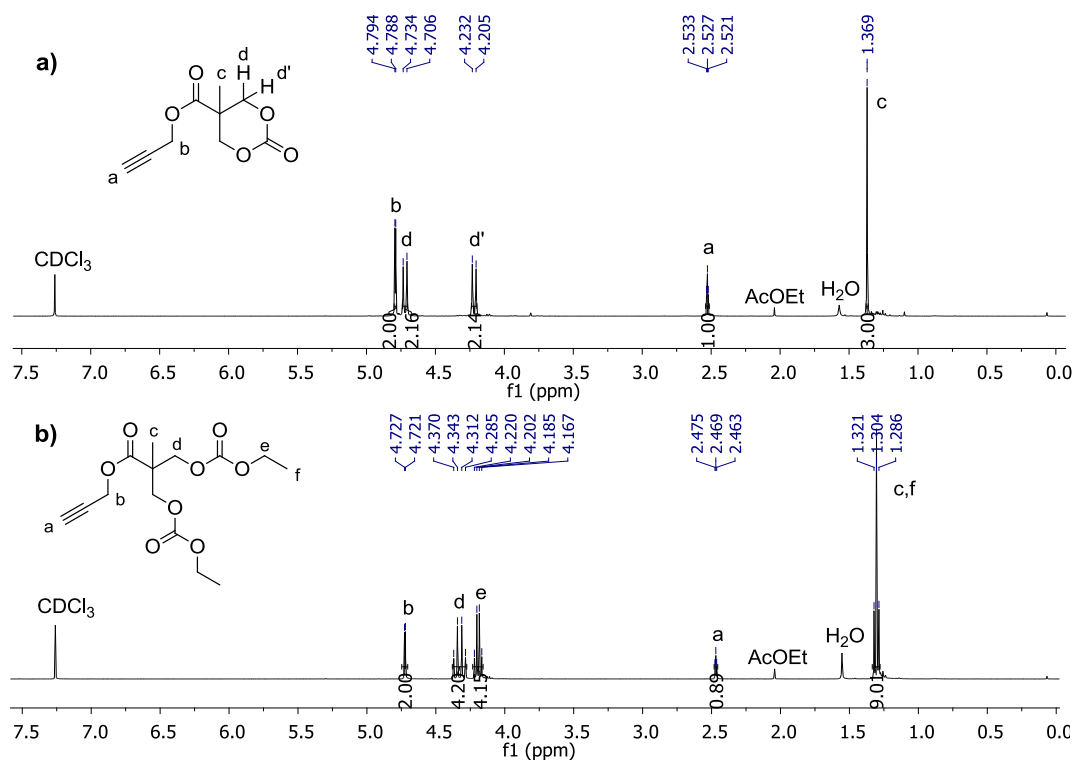
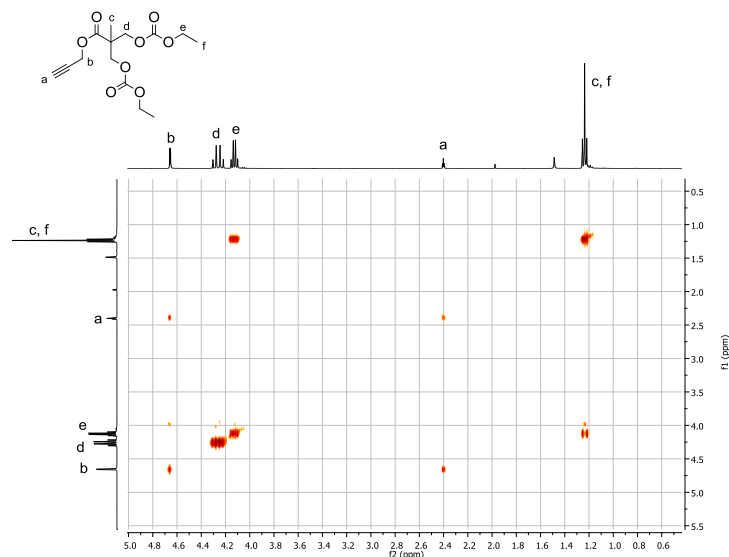
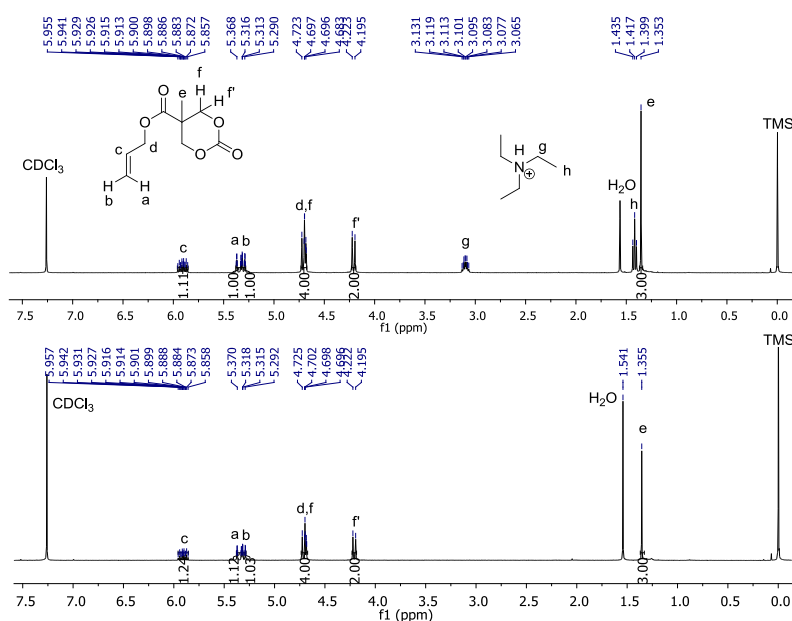


Figura 4.6. Espectros  $^1\text{H}$ -RMN del MPC (a) y de la impureza encontrada en la purificación (b) (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ ).

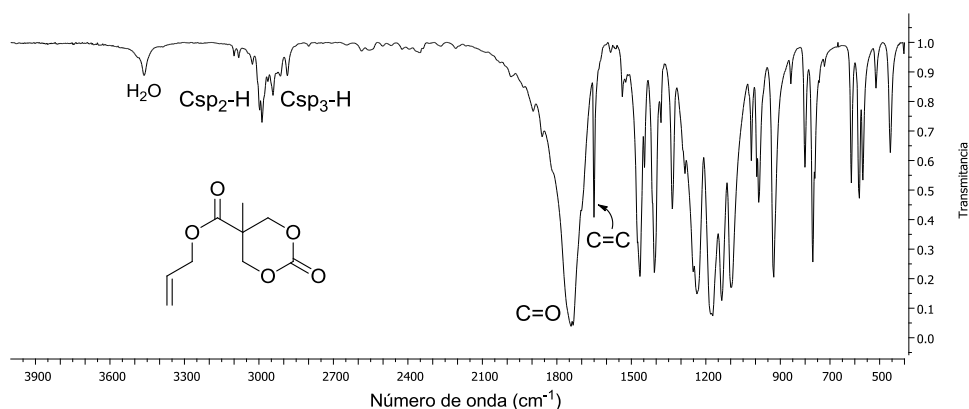


**Figura 4.7.** Espectro COSY de la impureza encontrada en la purificación de MPC (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta(\text{ppm})$ ).

Para la síntesis desde el compuesto (2) se realizó una pequeña modificación en la purificación del compuesto, optando por una fórmula más sencilla. La adición de la mínima cantidad de acetato de etilo/dietil éter 1:1 frío, en baño de hielo y agitando,<sup>31</sup> resultó en la precipitación del carbonato MAC. Al estudiar el espectro de  $^1\text{H}$ -RMN mostrado en la *Figura 4.8*, se observan dos señales no correspondientes a los protones del monómero: un doblete de cuartetos a 3.10 ppm (g) y un triplete a 1.40 ppm (h). Ambos concuerdan con los protones del catión trietilamonio, concluyendo que en este caso la precipitación no fue suficiente para purificar. Tras filtrar a través de un lecho de sílice, se obtuvo el MAC puro tal y como se observa en el segundo espectro de la figura, con un rendimiento del 27 %. La formación del compuesto final se puede corroborar con el espectro de FTIR (*Figura 4.9*) por la aparición las bandas sobre 3100 y a 1650  $\text{cm}^{-1}$  correspondientes a los enlaces C-H y C=C, y por la ausencia de la banda del OH, que debería ser ancha e intensa y estar situada sobre 3600-3200  $\text{cm}^{-1}$  (la que se observa a 3463  $\text{cm}^{-1}$  es probablemente debida al  $\text{H}_2\text{O}$  presente también en el  $^1\text{H}$ -RMN).



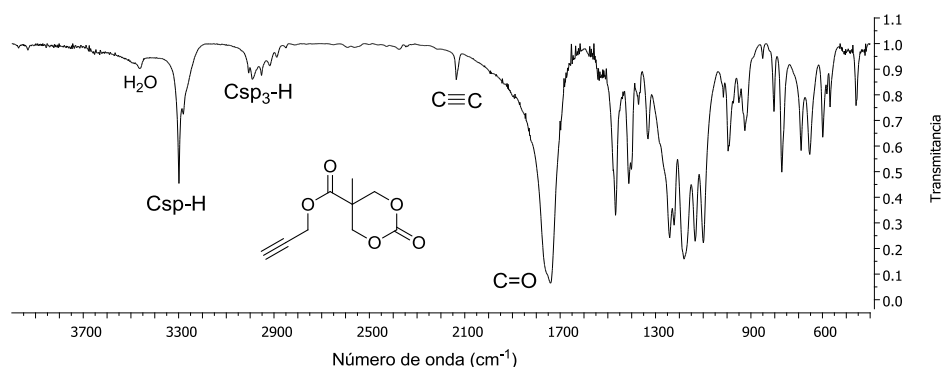
**Figura 4.8.** Espectros  $^1\text{H}$ -RMN de MAC con trietilamonio como impureza (arriba) y de MAC tras la purificación (abajo).



**Figura 4.9.** Espectro FTIR de MAC obtenido mediante la Ciclación A.

#### 4.2.2. Ciclación B

Alternativamente, el carbonato MPC se obtuvo por reacción de (1) con 1,1-carbonildiimidazol (CDI), en DCM seco y a temperatura ambiente. La reacción tiene lugar adicionando el CDI gota a gota de modo que, primeramente, se produce ataque nucleófilo de uno de los grupos hidroxilo sobre el carbonilo del CDI eliminando imidazol. Al tener lugar en condiciones estequiométricas y bajo atmósfera de Argón, la posterior reacción intramolecular se ve favorecida frente a la doble sustitución, dando lugar al carbonato cíclico. La purificación constó de una cromatografía en columna de sílice y a presión consiguiendo por una parte la obtención del MPC puro y, en una segunda fracción, el monómero y parte del compuesto (1) no reaccionado. Con el objetivo de obtener la mayor cantidad de MPC posible, para la separación del monómero y del compuesto (1) se realizó una modificación respecto al método encontrado en la bibliografía.<sup>42</sup> Precipitando en la mínima cantidad de una disolución fría de acetato de etilo/dietil éter 1:1, el producto formó un sólido blanco obteniendo un rendimiento final del 55 %. La formación del MPC se puede comprobar en el espectro <sup>1</sup>H-RMN, que se encuentra en los anexos y es idéntico al obtenido en la Ciclación A, y por FTIR (Figura 4.10). Se observan las bandas a 3298 y 2135 cm<sup>-1</sup>, correspondientes a los enlaces C-H y C≡C de los carbonos sp, además de la ausencia de la señal del diol.



**Figura 4.10.** Espectro FTIR de MPC obtenido mediante la Ciclación B.

Se concluye que, a pesar de que la ciclación con cloroformiato es ampliamente utilizada en la bibliografía, la Ciclación B es un mejor método. Además de obtener rendimientos notablemente superiores (55 frente a 9 o 27 %), la reacción se realiza en todo momento a temperatura ambiente y el tiempo de reacción es de 24 h frente a las 48 de la Ciclación A.

### 5. CONCLUSIONES

Tras la realización de este trabajo, en primer lugar y mediante el repaso a los antecedentes bibliográficos, se ha concluido que existe un elevado número de posibilidades para la funcionalización de los policarbonatos basados en MPC y MAC con grupos que doten al material de respuesta a estímulos, así como para la síntesis de diferentes nanotransportadores de fármacos a partir de cada uno de ellos.

Teniendo en cuenta lo anterior, atendiendo a la capacidad de estos monómeros de dar lugar a funcionalizaciones mediante reacciones de la química 'click', selectivas y con elevados rendimientos, y ante la falta de bibliografía sobre la copolimerización de ambos, se ha logrado proponer y desarrollar un esquema de trabajo en cuatro etapas. La ruta propuesta concluye en la síntesis de copolímeros bloque y estadísticos basados en MPC y MAC, que permitan la funcionalización independiente de sus grupos propargilo y alilo con unidades que respondan a la luz y a la temperatura, respectivamente. Este esquema es versátil y susceptible de ser adaptado según funcionalización o propiedades buscadas, pero su diseño a partir de la revisión bibliográfica realizada deja planteada una línea de trabajo en el grupo *Cristales Líquidos y Polímeros*, que debe conducir a nanotransportadores con una combinación de termo y foto-respuesta.

La primera de las etapas se ha llevado a cabo experimentalmente, optimizando la síntesis de los monómeros a partir de las vías más habitualmente empleadas en la bibliografía, y mediante la comparación con diferentes reacciones orgánicas. Se concluye que, de las rutas puestas en práctica, la que presenta mejores rendimientos y mayor comodidad en su tratamiento y purificación, consta de la combinación del Método B para la formación del éster precursor y la Ciclación B para la obtención del carbonato cíclico.

La preparación de MPC y MAC debe servir como base para la futura síntesis de policarbonatos mediante ROP, y su posterior funcionalización ortogonal con unidades que aporten respuesta a diferentes estímulos, logrando así obtener nanotransportadores de fármacos biodegradables y versátiles en su funcionalización.

### 6. BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup> National Nanotechnology Initiative <https://www.nano.gov/nanotech-101/what> (acceso 10 Mayo 2020).

<sup>2</sup> Harashima, H.; Sakata, K.; Funato, K.; Kiwada, H. Enhanced Hepatic Uptake of Liposomes Through Complement Activation Depending on the Size of Liposomes. *Pharm. Res.* **1994**, *11*(3), 402-406. DOI: 10.1023/A:1018965121222.

<sup>3</sup> Alexis, F.; Rhee, J. W.; Richie, J. P.; Radovic-Moreno, A. F.; Langer, R.; Farokhzad, O. C. New frontiers in nanotechnology for cancer treatment. *Urol Oncol.* **2008**, *26*(1), 74-85; DOI: 10.1016/j.urolonc.2007.03.017.

<sup>4</sup> Din, F. U.; Aman, W.; Ullah, I.; Qureshi, O. S.; Mustapha, O.; Shafique, S.; Zeb, A. Effective use of nanocarriers as drug delivery systems for the treatment of selected tumors. *Int. J. Nanomedicine.* **2017**, *12*, 7291-7309. DOI: 10.2147/IJN.S146315.

- <sup>5</sup> Artham, T.; Doble, M. Biodegradation of Aliphatic and Aromatic Polycarbonates. *Macromol. Biosci.* **2008**, *8*(1), 14-24. DOI: 10.1002/mabi.200700106.
- <sup>6</sup> Callister, W. D.; Rethwish, D. G.; Molera Sola, P.; Salán Ballesteros, N. *Ciencia e Ingeniería de Materiales*, 2ª ed; Reverté: Barcelona, 2016, 117-137.
- <sup>7</sup> Feng, H.; Lu, X.; Wang, W.; Kang, N. G.; Mays, J. W. Block Copolymers: Synthesis, Self-Assembly, and Applications. *Polymers*. **2017**, *9*(10), 494. DOI: 10.3390/polym9100494.
- <sup>8</sup> Letchford, K.; Burt, H. A review of the formation and classification of amphiphilic block copolymer nanoparticulate structures: micelles, nanospheres, nanocapsules and polymersomes. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2007**, *65*(3), 259-269. DOI: 10.1016/j.ejpb.2006.11.009.
- <sup>9</sup> Blanazs, A.; Armes, S. P.; Ryan, A. J. Self-Assembled Block Copolymer Aggregates: From Micelles to Vesicles and their Biological Applications. *Macromol. Rapid Commun.* **2009**, *30*(4-5), 267-277. DOI: 10.1002/marc.200800713.
- <sup>10</sup> Holder, S.J.; Sommerdijk, N.A.J.M. New micellar morphologies from amphiphilic block copolymers: disks, toroids and bicontinuous micelles. *Polym. Chem.*, **2011**, *2*(5), 1018. DOI: 10.1039/c0py00379d.
- <sup>11</sup> Hawker, C. J.; Wooley, K. L. The Convergence of Synthetic Organic and Polymer Chemistries. *Science* **2005**, *309*(5738), 1200-1205. DOI: 10.1126/science.1109778.
- <sup>12</sup> Kolb, H.C.; Finn, M.G.; Sharpless, K.B. Click chemistry: Diverse chemical function from a few good reactions. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*(11), 2004-2021. DOI: 10.1002/1521-3773(20010601)40:11<2004::AID-ANIE2004>3.0.CO;2-5.
- <sup>13</sup> Ravve, A. Ring-Opening Polymerizations. *Principles of Polymer Chemistry*, 3ª ed; Springer Science+Business Media: Place, 2012; 253-322.
- <sup>14</sup> Nuyken, O.; Pask, S. D. Ring-Opening Polymerization—An Introductory Review. *Polymers* **2013**, *5*(2), 361-403. DOI:10.3390/polym5020361.
- <sup>15</sup> Xu, J.; Feng, E.; Song, K. Renaissance of Aliphatic Polycarbonates: New Techniques and Biomedical Applications. *J. Appl. Polym. Sci.* **2014**, *131*(5), 39822-39838. DOI: 10.1002/APP.39822.
- <sup>16</sup> Nederberg, F.; Lohmeijer, B. G. G.; Leibfarth, F.; Pratt, R. C.; Choi, J.; Dove, A. P.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. Organocatalytic Ring Opening Polymerization of Trimethylene Carbonate. *Biomacromolecules* **2007**, *8*(1), 153-160. DOI: 10.1021/bm060795n.
- <sup>17</sup> Pratt, R. C.; Nederberg, F.; Waymouth, R. M.; Hedrick, J. L. Tagging alcohols with cyclic carbonate: a versatile equivalent of (meth)acrylate for ring-opening polymerization. *Chem. Commun.* **2008**, *1*, 114–116. DOI: 10.1039/b713925j.
- <sup>18</sup> Chan, J.M.W.; Zhang, X.Y.; Brennan, M.K.; Sardon, H.; Engler, A.C.; Fox, C.H.; Frank, C.W.; Waymouth, R.M.; Hedrick, J.L. Organocatalytic Ring-Opening Polymerization of Trimethylene Carbonate To Yield a Biodegradable Polycarbonate. *J. Chem. Educ.* **2015**, *92*(4), 708–713. DOI: 10.1021/ed500595k.
- <sup>19</sup> del Barrio, J.; Oriol, L.; Alcalá, R.; Sánchez, C. Azobenzene-Containing Linear-Dendritic Diblock Copolymers by Click Chemistry: Synthesis, Characterization, Morphological Study, and

Photoinduction of Optical Anisotropy. *Macromolecules*. **2009**, *42*(15), 5752-5760. DOI: 10.1021/ma9003133.

<sup>20</sup> del Barrio, J.; Oriol, L.; Sanchez, C.; Serrano, J.L.; Di Cicco, A.; Keller, P.; Li, M.H. Self-Assembly of Linear-Dendritic Diblock Copolymers: From Nanofibers to Polymersomes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*(11), 3762-3769. DOI: 10.1021/ja9083946.

<sup>21</sup> Blasco, E.; del Barrio, J.; Sanchez-Somolinos, C.; Pinol, M.; Oriol, L. Light induced molecular release from vesicles based on amphiphilic linear-dendritic block copolymers. *Polym. Chem.*, **2013**, *4*(7), 2246. DOI: 10.1039/c2py21025h.

<sup>22</sup> Garcia-Juan, H.; Nogales, A.; Blasco, E.; Martinez, J.C.; Sics, I.; Ezquerra, T.A.; Pinol, M.; Oriol, L. Self-assembly of thermo and light responsive amphiphilic linear dendritic block copolymers. *Eur. Polym. J.* **2016**, *81*, 621-633. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2015.12.021.

<sup>23</sup> Blasco, E.; Schmidt, B.V.K.J.; Barner-Kowollik, C.; Pinol, M.; Oriol, L. Dual thermo- and photo-responsive micelles based on miktoarm star polymers. *Polym. Chem.*, **2013**, *4*(16), 4506. DOI: 10.1039/c3py00576c.

<sup>24</sup> Concellón, A.; Clavería-Gimeno, R.; Velázquez-Campoy, A.; Abian, O.; Pinol, M.; Oriol, L. Polymeric micelles from block copolymers containing 2,6-diacylaminopyridine units for encapsulation of hydrophobic drugs. *RSC Adv.*, **2016**, *6*(29), 24066. DOI: 10.1039/c6ra01714b.

<sup>25</sup> Concellon, A.; Blasco, E.; Pinol, M.; Oriol, L.; Diez, I.; Berges, C.; Sanchez-Somolinos, C.; Alcalá, R. Photoresponsive Polymers and Block Copolymers by Molecular Recognition Based on Multiple Hydrogen Bonds. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2014**, *52*(22), 3173-3184. DOI: 10.1002/pola.27373.

<sup>26</sup> Concellon, A.; Blasco, E.; Martinez-Felipe, A.; Martinez, J.C.; Sics, I.; Ezquerra, T.A.; Nogales, A.; Pinol, M.; Oriol, L. Light-Responsive Self-Assembled Materials by Supramolecular Post-Functionalization via Hydrogen Bonding of Amphiphilic Block Copolymers. *Macromolecules*, **2016**, *49*(20), 7825-7836. DOI: 10.1021/acs.macromol.6b01112.

<sup>27</sup> Roche, A.; Oriol, L.; Tejedor, R.M.; Piñol, M. Polymeric Self-Assemblies Based on tetra-ortho-Substituted Azobenzene as Visible Light Responsive Nanocarriers. *Polymers* **2019**, *11*(12), 2060. DOI: 10.3390/polym11122060.

<sup>28</sup> Roche, A.; Terriac, E.; Tejedor, R.M.; Oriol, L.; del Campo, A.; Piñol, M. Supramolecular block copolymers as novel UV and NIR responsive nanocarriers based on a photolabile coumarin unit. *Eur. Polym. J.* **2020**, *126*, 109561. DOI: 10.1016/j.eurpolymj.2020.109561.

<sup>29</sup> Tempelaar, S.; Mespouille, L.; Coulembier, O.; Dubois, P.; Dove, A.P. Synthesis and post-polymerisation modifications of aliphatic poly(carbonate)s prepared by ring-opening polymerisation. *Chem. Soc. Rev.*, **2013**, *42*(3), 1312. DOI: 10.1039/c2cs35268k.

<sup>30</sup> Klajn, R. Immobilized azobenzenes for the construction of photoresponsive materials. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*(12), 2247-2279. DOI: 10.1351/PAC-CON-10-09-04.

<sup>31</sup> Hu, D.; Li, Y.F.; Niu, Y.L.; Li, L.; He, J.W.; Liu, X.Y.; Xia, X.N.; Lu, Y.B.; Xiong, Y.Q.; Xu, W.J. Photo-responsive reversible micelles based on azobenzene-modified poly(carbonate)s via azide-alkyne click chemistry. *RSC Adv.* **2014**, *4*(89), 47929-47936. DOI: 10.1039/c4ra07345b.



- <sup>32</sup> Hu, D.; Peng, H.; Niu, Y.L.; Li, Y.F.; Xia, Y.C.; Li, L.; He, J.W.; Liu, X.Y.; Xia, X.N.; Lu, Y.B.; Xu, W.J. Reversibly Light-Responsive Biodegradable Poly(carbonate) Micelles Constructed via CuAAC Reaction. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2015**, *53*(6), 750-760. DOI: 10.1002/pola.27499.
- <sup>33</sup> Xia, Y.C.; He, H.; Liu, X.Y.; Hu, D.; Yin, L.C.; Lu, Y.B.; Xua, W.J. Redox-responsive, core-crosslinked degradable micelles for controlled drug release. *Polym. Chem.* **2016**, *7*(41), 6330-6339. DOI: 10.1039/c6py01423b.
- <sup>34</sup> Thomas, A.W.; Dove, A.P. Postpolymerization Modifications of Alkene-Functional Polycarbonates for the Development of Advanced Biomaterials. *Macromol. Biosci.* **2016**, *16*(12), 1762-1775. DOI: 10.1002/mabi.201600310.
- <sup>35</sup> Lowe AB. Thiol-yne 'click'/coupling chemistry and recent applications in polymer and materials synthesis and modification. *Polymer.* **2014**, *55*(22), 5517-5549. DOI: 10.1016/j.polymer.2014.08.015.
- <sup>36</sup> Liu, R.; Fraylich, M.; Saunders, B.R. Thermoresponsive copolymers: from fundamental studies to applications. *Colloid Polym. Sci.* **2009**, *287*(6), 627-643. DOI: 10.1007/s00396-009-2028-x.
- <sup>37</sup> Lutz, J.; Akdemir, O.; Hoth, A. Point by Point Comparison of Two Thermosensitive Polymers Exhibiting a Similar LCST: Is the Age of Poly(NIPAM) Over? *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*(40), 13046-13047. DOI: 10.1021/ja065324n.
- <sup>38</sup> Truong, V.X.; Barker, I.A.; Tan, M.; Mespouille, L.; Dubois, P.; Dove, A.P. Preparation of in situ-forming poly(5-methyl-5-allyloxycarbonyl-1,3-dioxan-2-one)-poly(ethylene glycol) hydrogels with tuneable swelling, mechanical strength and degradability. *J. Mater. Chem. B.* **2013**, *1*(2), 221-229. DOI: 10.1039/c2tb00148a.
- <sup>39</sup> Wang, H.; Wang, Y.; Chen, Y.; Jin, Q.; Ji, J. A biomimic pH-sensitive polymeric prodrug based on polycarbonate for intracellular drug delivery. *Polym. Chem.*, **2014**, *5*(3), 854. DOI: 10.1039/c3py00861d.
- <sup>40</sup> Tempelaar, S.; Mespouille, L.; Dubois, P.; Dove, A. P. Organocatalytic Synthesis and Postpolymerization Functionalization of Allyl-Functional Poly(carbonate)s. *Macromolecules* **2011**, *44*(7), 2084-2091. DOI: 10.1021/ma102882v.
- <sup>41</sup> Roche, A. Visible and NIR responsive nanocarriers from amphiphilic diblock copolymers. Tesis doctoral, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, 2020.
- <sup>42</sup> Ajiro, H.; Takahashi, Y.; Akashi, M. Thermosensitive Biodegradable Homopolymer of Trimethylene Carbonate Derivative at Body Temperature. *Macromolecules* **2012**, *45*(6), 2668-2674. DOI: 10.1021/ma300183t.
- <sup>43</sup> Neisas, B.; Steglich, W. 4-dialkylaminopyridines as acylation catalysts .5. Simple method for esterification of carboxylic-acids. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1978**, *17*(7), 522-524. DOI: 10.1002/anie.197805221.
- <sup>44</sup> Moore, J. S.; Stupp, S. I. Room Temperature Polyesterification. *Macromolecules*, **1990**, *23*(3), 65-70. DOI: 10.1021/ma00203a013.

## 7. ANEXOS

### ANEXO 1. Parte experimental

#### ÉSTERES PRECURSORES

##### Método A

##### 1. Síntesis y caracterización 2,2-bis(hidroximetil)propionato de propargilo (1)

Se disuelven ácido bis-MPA (13.19 g, 98.3 mmol) e hidróxido de potasio (5.55 g, 98.3 mmol) en DMF (30 mL) y se calienta a 80°C durante 1 h. Transcurrido ese tiempo, se reduce la temperatura hasta 40°C y se añade bromuro de propargilo (11.73 g, 98.6 mmol) gota a gota durante 30 min. La mezcla se deja agitando durante 72 h. Posteriormente, el disolvente es separado por destilación y el residuo disuelto en DCM y filtrado, eliminando la sal de KBr. Se evapora el disolvente y se realiza una extracción disolviendo en DCM (200 mL) y lavando con una disolución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3x40 mL) para eliminar la DMF. La fase orgánica es secada con MgSO<sub>4</sub>, filtrada y el disolvente evaporado. La purificación se realiza mediante cromatografía en columna comenzando con un eluyente DMC/Metanol 99:1 y aumentando la polaridad hasta 98:2. El producto resultante es un aceite amarillo. Rendimiento: 22 %

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.74 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 3.90 (d, 2H, J = 11.2), 3.72 (d, 2H, J = 11.2), 2.90 (s, 2H), 2.49 (t, 1H, J = 2.8 Hz), 1.09 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 175.20, 77.28, 75.22, 67.89, 52.49, 49.31, 16.96.

##### 2. Síntesis y caracterización 2,2-bis(hidroximetil)propionato de alilo (2)

Se disuelven ácido bis-MPA (13.17 g, 98.3 mmol) e hidróxido de potasio (5.55 g, 98.3 mmol) en DMF (30 mL) calentando a 80°C durante 1 h. Tras reducir la temperatura a 40°C, se añade bromuro de alilo (11.89 g, 98.3 mmol) gota a gota durante 30 min. La mezcla se deja agitando durante 72 h. Posteriormente, el disolvente es separado por destilación y el residuo disuelto en DCM y filtrado, eliminando la sal de KBr. Se evapora el disolvente y se realiza una extracción en DCM (200 mL) lavando con H<sub>2</sub>O (3x40 mL) para eliminar la DMF. La fase orgánica es secada con MgSO<sub>4</sub>, filtrada y el disolvente evaporado. El producto es purificado por cromatografía en columna comenzando con un eluyente DMC/Metanol 99:1 y aumentando la polaridad hasta 97:3. Se obtiene un aceite amarillo. Rendimiento: 19 %

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.90 (ddt, 1H, J = 17.2 Hz, J = 10.4 Hz, J = 5.6 Hz), 5.32 (dc, 1H, J = 17.2 Hz, J = 1.6 Hz), 5.23 (dc, 1H, J = 10.4 Hz, J = 1.2 Hz), 4.64 (dt, 2H, J = 5.6 Hz, J = 1.6 Hz), 3.88 (d, 2H, J = 11.2 Hz), 3.72 (d, 2H, J = 11.2 Hz), 3.08 (s, 2H), 1.07 (s, 3H).

##### Método B

##### 3. Síntesis y caracterización ácido 2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxílico (3)

Se disuelven ácido bis-MPA (15.00 g, 111.8 mmol), 2,2-dimetoxipropano (17.47 g, 167.7 mmol) y ácido *p*-toluenosulfónico monohidrato (1.10 g, 5.6 mmol) en un matraz de reacción con acetona (75 mL), dejando reaccionar durante 2 h a temperatura ambiente. El crudo de reacción se neutraliza con

NH<sub>3</sub>/EtOH (1:1) (2 mL). Se evapora la acetona y el residuo es disuelto DCM (250 mL) y lavado con agua (2x20 mL). La fase orgánica es secada con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora el disolvente, obteniendo un sólido blanco. Rendimiento: 83 %

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.17 (d, 2H, J = 12.4 Hz), 3.70 (d, 2H, J = 12.4 Hz), 1.46 (s, 3H), 1.43 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 180.09, 98.33, 65.86, 41.72, 25.20, 21.93, 18.40.

#### 4. Síntesis y caracterización 2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxilato de propargilo (4)

Se pesa el ácido (3) (5.00 g, 28.7 mmol) en un matraz de dos bocas y se añade butanona previamente secada con MgSO<sub>4</sub> (50 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.95 g, 57.4 mmol) y una punta de espátula de KI en atmósfera de Argón, dejando agitar a reflujo durante 1 h. Transcurrido ese tiempo se añade, gota a gota, bromuro de propargilo (4.20 mL, 37.3 mmol) bajando la temperatura a 65°C y dejándolo reaccionar toda la noche. El crudo de reacción se filtra por gravedad y se evapora. El producto es purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice y a presión con Hexano/Acetato de etilo 9:1 como eluyente. Rendimiento: 60 %

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.73 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 4.20 (d, 2H, J = 12.0 Hz), 3.65 (d, 2H, J = 11.7 Hz), 2.46 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 1.42 (s, 3H), 1.38 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 173.42, 98.12, 77.45, 74.93, 65.84, 52.33, 41.88, 24.50, 22.67, 18.42.

#### 5. Síntesis y caracterización 2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxilato de alilo (5)

Se pesa el ácido (3) (5.00 g, 28.7 mmol) en un matraz de dos bocas y se añade butanona previamente secada con MgSO<sub>4</sub> (50 mL), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.95 g, 57.4 mmol) y una punta de espátula de KI en atmósfera de Argón, dejando agitar a reflujo durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo se añade, gota a gota, bromuro de alilo (3.30 mL, 38.1 mmol) bajando la temperatura a 65°C y dejándolo reaccionar toda la noche. El crudo de reacción se filtra por gravedad y se evapora. El producto es purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice y a presión con Hexano/Acetato de etilo 9:1 como eluyente. Rendimiento: 71 %

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.60 (ddt, 1H, J = 18.0 Hz, J = 12.0 Hz, J = 3.0 Hz), 5.30 (dc, 1H, J = 17.9 Hz, J = 3.0 Hz), 5.22 (dc, 1H, J = 9.1 Hz, J = 3.0 Hz), 4.63 (dt, 2H, J = 6.0 Hz, J = 3.0 Hz), 4.19 (d, 2H, J = 12.0 Hz), 3.63 (d, 2H, J = 12.0 Hz), 1.40 (s, 3H), 1.35 (s, 3H), 1.20 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 173.86, 131.95, 118.03, 98.06, 65.99, 65.28, 41.84, 24.33, 22.91, 18.68.

#### 6. Síntesis y caracterización 2,2-bis(hidroximetil)propionato de propargilo (1)

Se disuelve (4) (3.18 g, 14.96 mmol) en metanol (35 mL), se añade la resina ácida DOWEX® 50-W2 (0.95 g) y se deja agitando a temperatura ambiente. Tras 2 h reaccionando, se filtra y evapora el disolvente, obteniendo un aceite amarillo. Rendimiento: 98 %

<sup>1</sup>H RMN (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.76 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 3.93 (d, 2H, J = 11.2), 3.73 (d, 2H, J = 11.2), 2.60 (s, 2H), 2.49 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 1.10 (s, 3H).

**7. Síntesis y caracterización 2,2-bis(hidroximetil)propionato de alilo (2)**

Se disuelve (5) (4.10 g, 19.1 mmol) en metanol (45 mL), se añade la resina ácida DOWEX® 50-W2 (1.21 g) y se deja agitando a temperatura ambiente. Tras 2 h reaccionando, se filtra y evapora el disolvente. El producto final obtenido es un aceite amarillo. Rendimiento: 98 %

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.93 (ddt, 1H, J = 17.1 Hz, J = 10.5 Hz, J = 5.7 Hz), 5.32 (dc, 1H, J = 17.1 Hz, J = 1.5 Hz), 5.26 (dc, 1H, J = 12 Hz, J = 1.5 Hz), 4.67 (dt, 2H, J = 5.4 Hz, J = 1.5 Hz), 3.93 (d, 2H, J = 11.1 Hz), 3.73 (d, 2H, J = 11.4 Hz), 2.51 (s, 2H), 1.08 (s, 3H).

<sup>13</sup>C RMN (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 175.56, 131.73, 118.40, 68.13, 65.50, 49.19, 17.12.

**Método C****8. Síntesis y caracterización 2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxilato de propargilo (4)**

El ácido (3) (9.43 g, 54.2 mmol) es disuelto en DCM seco (50 mL). Enfriando en baño de hielo, se añade alcohol propargílico (2.76 g, 49.3 mmol), DCC (13.55 g, 65.0 mmol) y DPTS (6.06 g, 21.7 mmol). Tras 15 min, se retira el baño de hielo y se deja agitando 48 h. El crudo de reacción es filtrado y el disolvente, evaporado. La purificación se realiza por cromatografía en columna utilizando como eluyente en primer lugar hexano, y aumentando gradualmente la polaridad empleando finalmente Hexano/Acetato de etilo 9:1. Por último, se elimina la DCU precipitando en la mínima cantidad de éter frío. El disolvente es evaporado de la disolución resultante obteniendo un aceite amarillo. Rendimiento: 66 %

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.74 (d, 2H, J = 1.8 Hz), 4.20 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 3.66 (d, 2H, J = 9.0 Hz), 2.46 (t, 1H, J = 1.8 Hz), 1.43 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

**9. Síntesis y caracterización 2,2-bis(hidroximetil)propionato de propargilo (1)**

Se disuelve (4) (5.00 g, 23.6 mmol) en metanol (55 mL), se añade la resina ácida DOWEX® 50-W2 (1.50 g) y se deja agitando a temperatura ambiente. Tras 2 h reaccionando, se filtra y evapora el disolvente, obteniendo un aceite amarillo. Rendimiento: 98 %

<sup>1</sup>H RMN (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.78 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 3.94 (d, 2H, J = 11.1), 3.73 (d, 2H, J = 11.1), 2.55 (s, 2H), 2.51 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 1.12 (s, 3H).

**CICLACIÓN****Ciclación A****10. Síntesis y caracterización 5-metil-5-propargiloxycarbonil-1,3-dioxano-2-ona (MPC)**

En un matraz de dos bocas se disuelven el producto (1) (5.89 g, 34.2 mmol) y cloroformiato de etilo (7.72 g, 68.4 mmol) en TFH anhidro (25 mL), bajo atmósfera de Argón y enfriando en baño de hielo. Tras 30 min agitando, se añade trietilamina (6.90 g, 68.4 mmol) gota a gota durante 30 min. Transcurridos 15 min, se retira el baño de hielo dejando reaccionar durante 48 h. El crudo de reacción es filtrado y el disolvente evaporado. El producto es purificado por cromatografía en columna de gel de sílice, a presión y con un eluyente DCM/AcOEt 99:1. Rendimiento: 9 %

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.79 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 4.72 (d, 2H, J = 11.2 Hz), 4.22 (d, 2H, J = 10.8 Hz), 2.53 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 1.37 (s, 3H).

### 11. Síntesis y caracterización 5-metil-5-aliloxicarbonil-1,3-dioxano-2-ona (MAC)

En un matraz de dos bocas se disuelven el producto (3) (3.10 g, 17.8 mmol) y cloroformiato de etilo (3.96 g, 36.5 mmol) en TFH anhidro (15 mL), bajo atmósfera de Argón y enfriando en baño de hielo. Tras 30 min agitando, se añade trietilamina (3.70 g, 36.5 mmol) gota a gota durante 30 min. Transcurrida otra media hora, se retira el baño de hielo dejando reaccionar durante 48 h. El crudo de reacción es filtrado y el disolvente evaporado. El producto es purificado añadiendo la mínima cantidad de Acetato de etilo/Dietil éter 1:1 frío, en baño de hielo y agitando. El precipitado blanco resultante es filtrado a vacío. Se repite el proceso con las aguas madres evaporando el disolvente, precipitando y filtrando de nuevo. Para la eliminación de la TEA residual, se disuelve en DCM y se filtra a través de un lecho de sílice. Tras evaporar el disolvente, se obtiene un sólido blanco. Rendimiento: 27 %

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 5.91 (ddt, 1H, J = 16.4 Hz, J = 10.4 Hz, J = 6.0), 5.35 (dc, 1H, J = 17.2 Hz, J = 1.6 Hz), 5.30 (dc, 1H, J = 10.4 Hz, J = 1.2 Hz), 4.70 (m, 4H), 4.21 (d, 2H, J = 10.8 Hz), 1.36 (s, 3H).

**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 170.72, 147.36, 130.41, 119.49, 72.93, 66.62, 40.19, 17.60.

**FTIR** (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3150-3000 (Csp<sup>2</sup>-H), 3000-2900 (Csp<sup>3</sup>-H), 1743 (C=O), 1650 (C=C).

### Ciclación B

### 12. Síntesis y caracterización 5-metil-5-propargiloxicarbonil-1,3-dioxano-2-ona (MPC).

Se disuelve el producto (5) (3.79 g, 22.0 mmol) en 60 mL de DCM anhidro a la vez que se pasa Argón para asegurar atmósfera inerte. El 1,1-carbonildiimidazol (CDI) (4.01 g, 24.2 mmol) se añade gota a gota y se deja reaccionar durante 24 h a temperatura ambiente. El disolvente es evaporado y el producto purificado por cromatografía en columna con DCM/Acetato de etilo 9:1 como eluyente. A la fracción que no ha podido purificarse completamente se le añade la mínima cantidad de una disolución fría de Acetato de etilo/Éter 1:1. El sólido blanco resultante es filtrado a vacío. Rendimiento: 55 %

**<sup>1</sup>H RMN** (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4.79 (d, 2H, J = 2.4 Hz), 4.73 (d, 2H, J = 10.8 Hz), 4.22 (d, 2H, J = 11.2 Hz), 2.53 (t, 1H, J = 2.4 Hz), 1.37 (s, 3H).

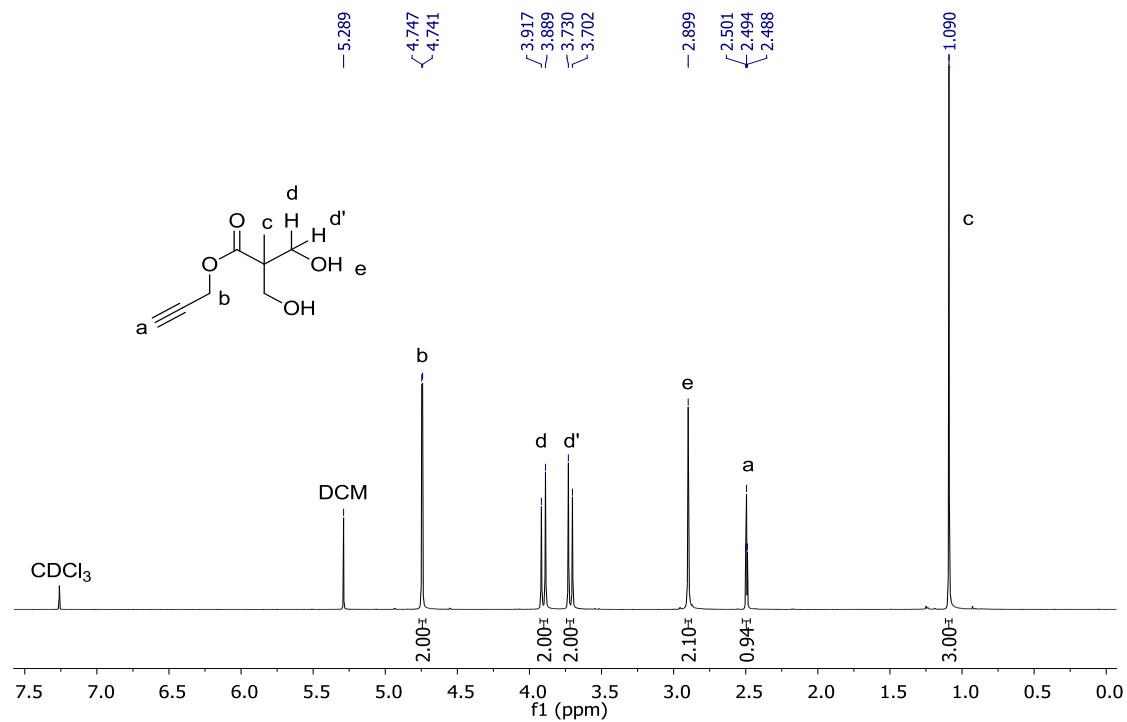
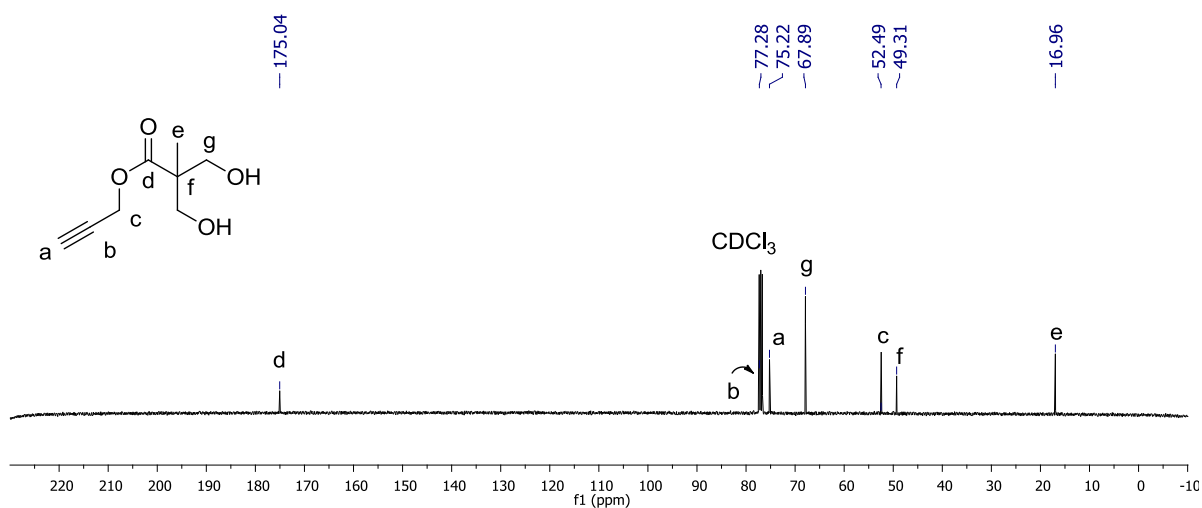
**<sup>13</sup>C RMN** (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 170.34, 147.22, 76.37, 75.96, 72.72, 53.49, 40.21, 17.43.

**FTIR** (KBr)  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 3298 (Csp-H), 3000-2900 (Csp<sup>3</sup>-H), 2135 (C≡C), 1741 (C=O).

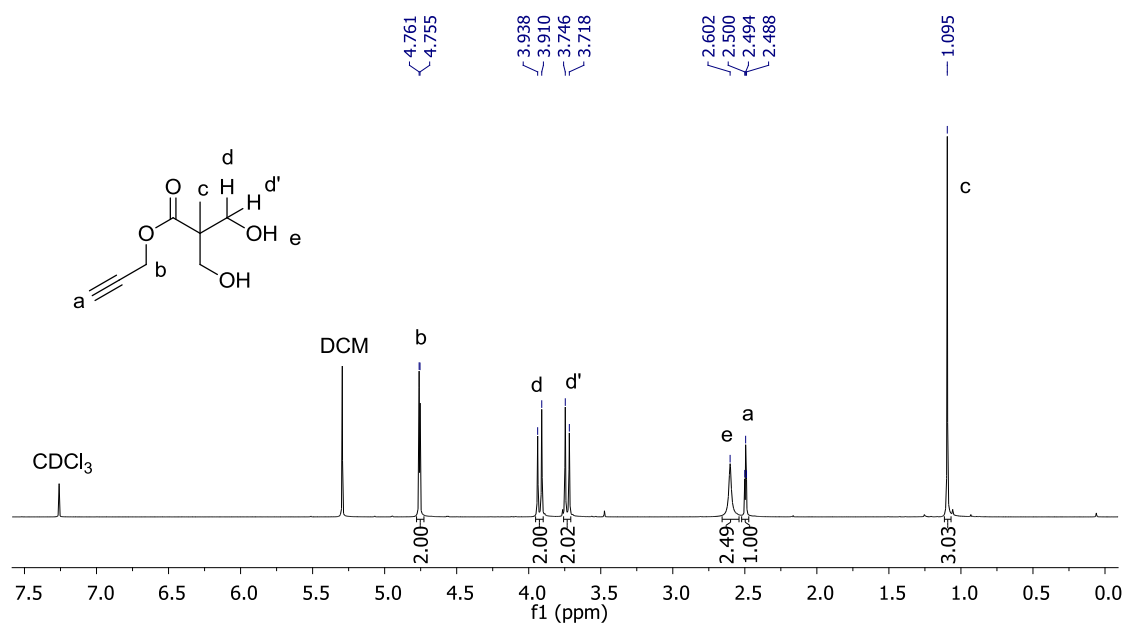
ANEXO 2: Espectros  $^1\text{H}$ -RMN,  $^{13}\text{C}$ -RMN y FTIR

## 2,2-bis(hidroximetil)propionato de propargilo (1)

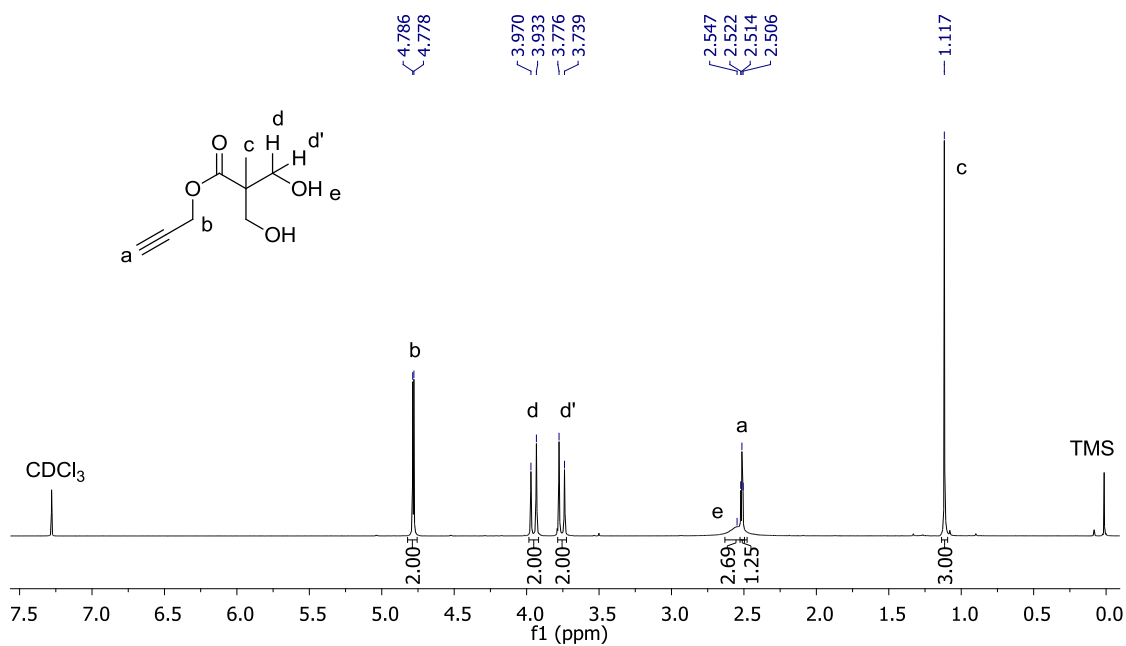
## Método A

Figura A.1:  $^1\text{H}$  RMN, (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))Figura A.2:  $^{13}\text{C}$  RMN, (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))

## Método B:

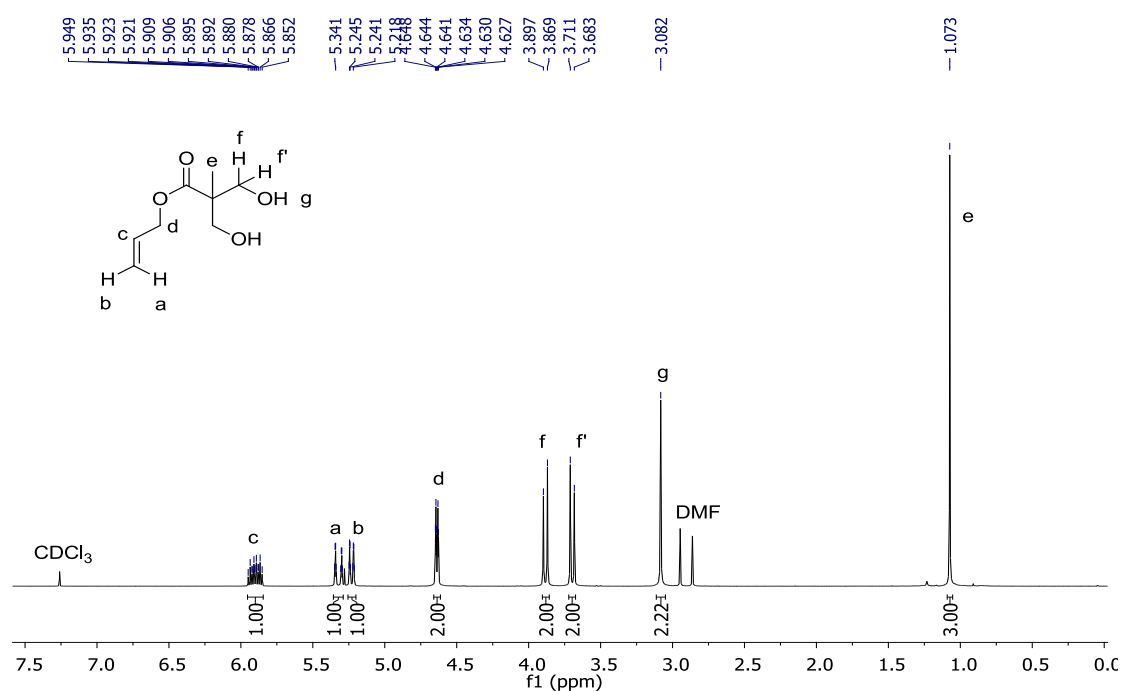
Figura A.3:  $^1\text{H}$  RMN, (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))

## Método C:

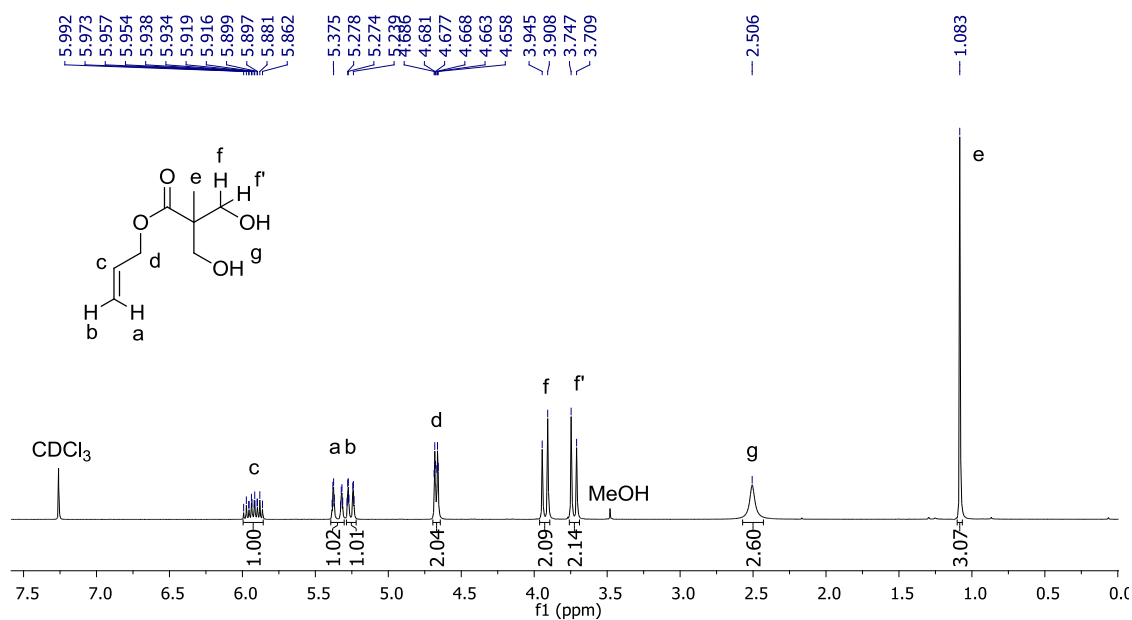
Figura A.4:  $^1\text{H}$  RMN, (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))

## 2,2-bis(hidroximetil)propionato de alilo (2)

## Método A:

Figura A.5:  $^1\text{H}$  RMN, (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))

## Método B:

Figura A.6:  $^1\text{H}$  RMN, (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))



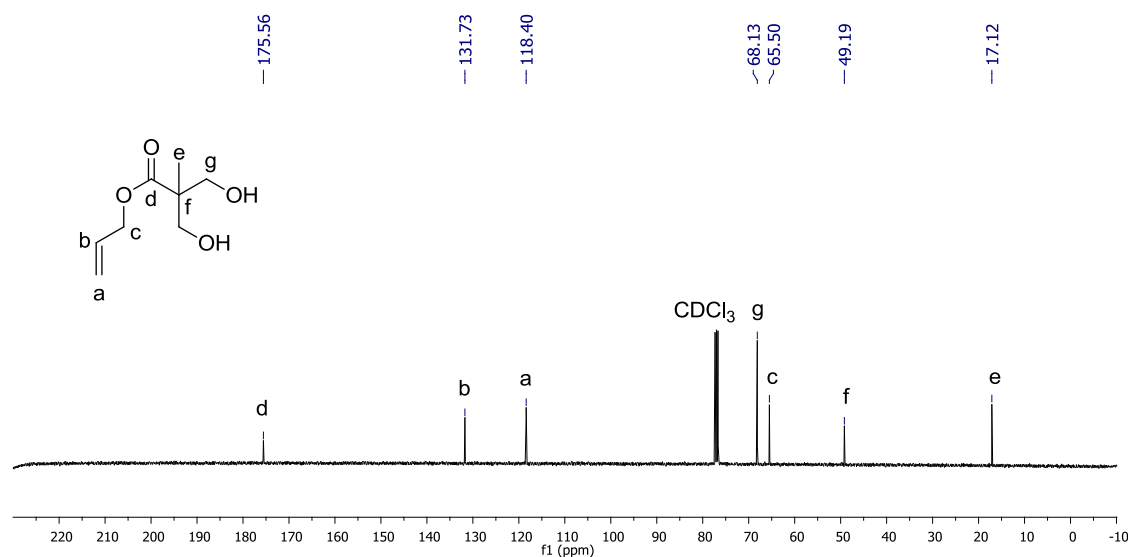


Figura A.7:  $^{13}\text{C}$  RMN, (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))

### 2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxílico (3)

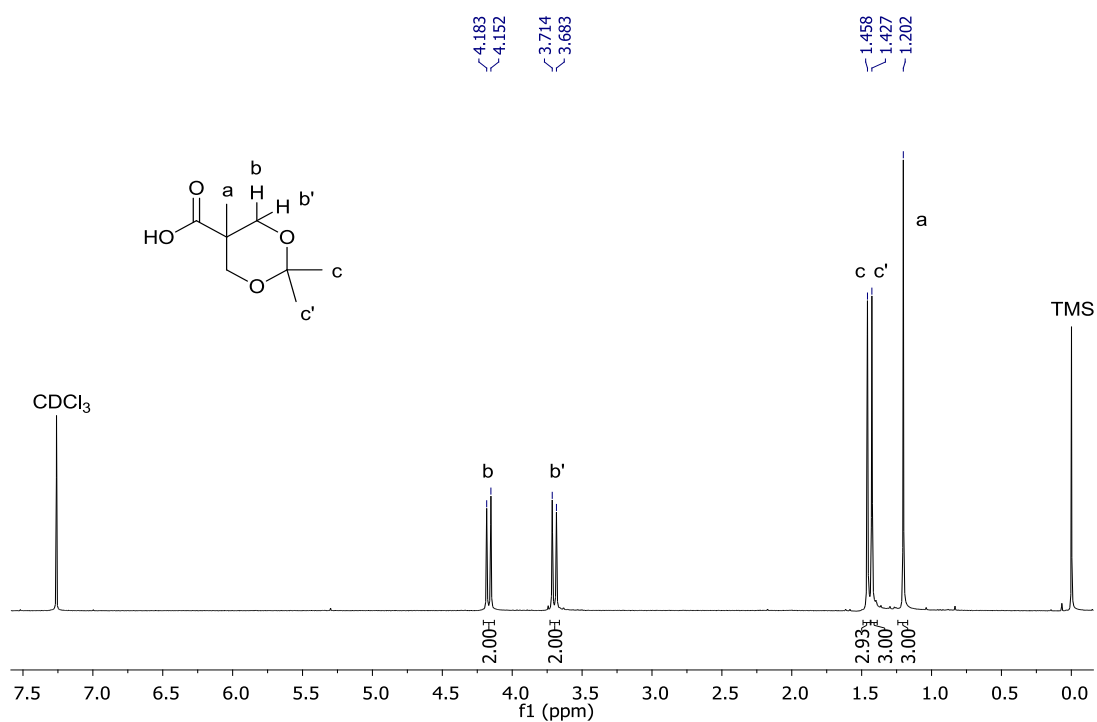


Figura A.8:  $^1\text{H}$  RMN, (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))

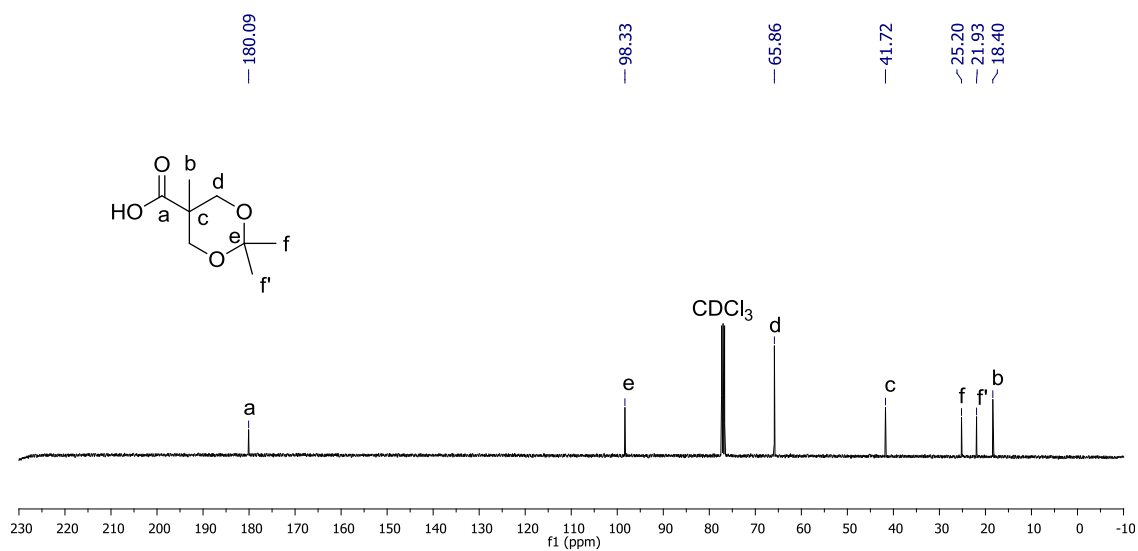


Figura A.9:  $^{13}\text{C}$  RMN, (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))

## 2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxilato de propargilo (4)

### Método B:

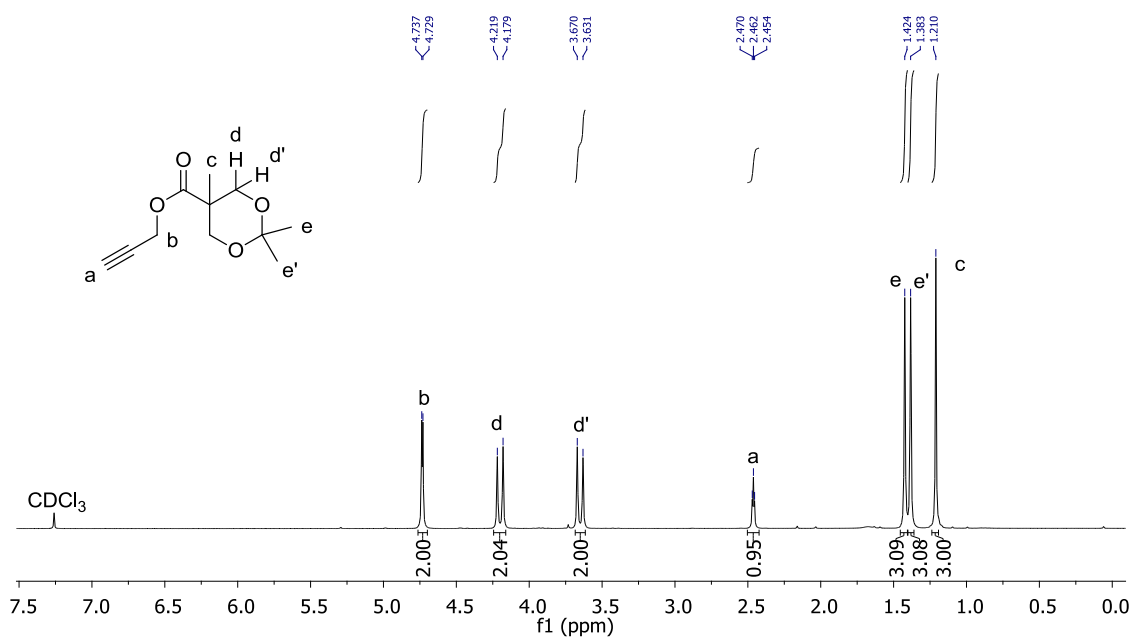


Figura A.10:  $^1\text{H}$  RMN, (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))

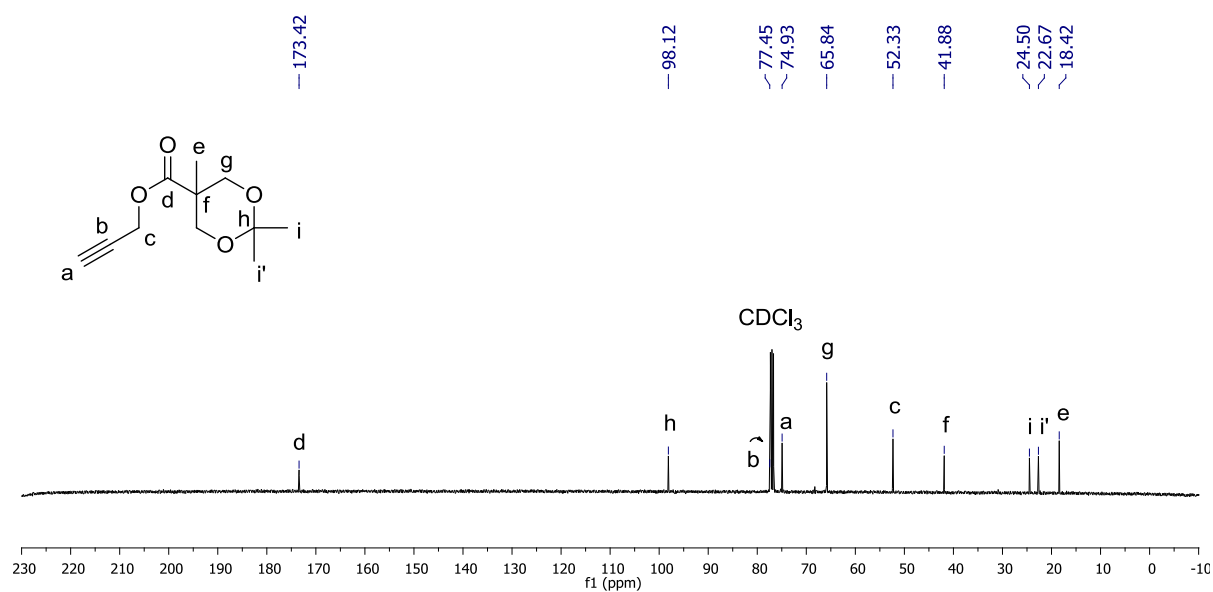


Figura A.11:  $^{13}\text{C}$  RMN, (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))

### Método C:

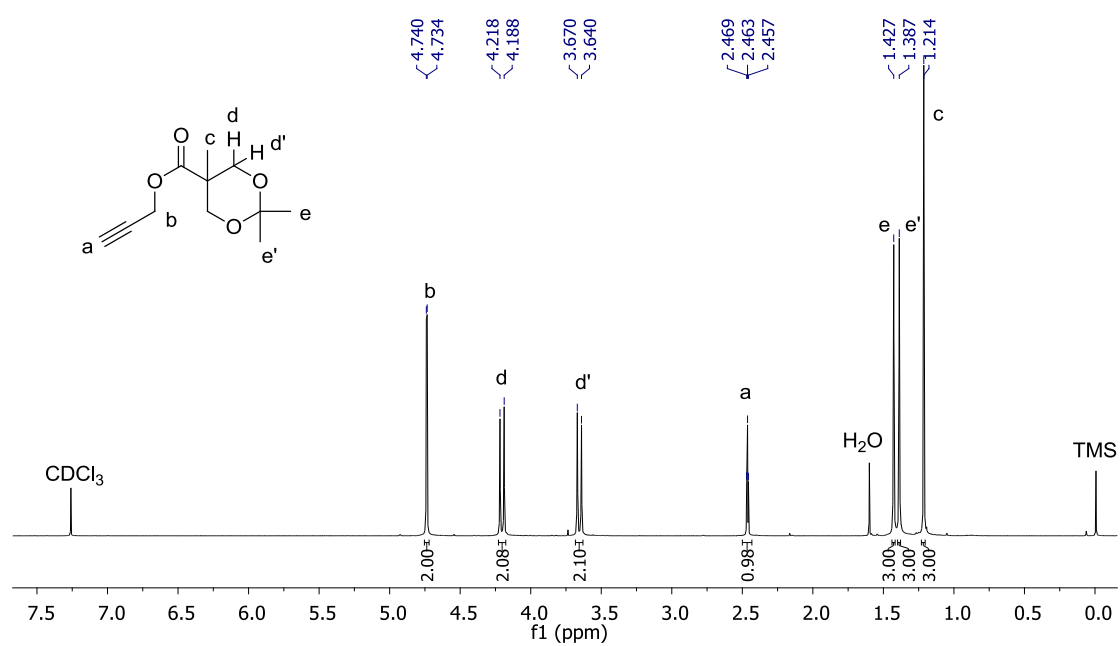
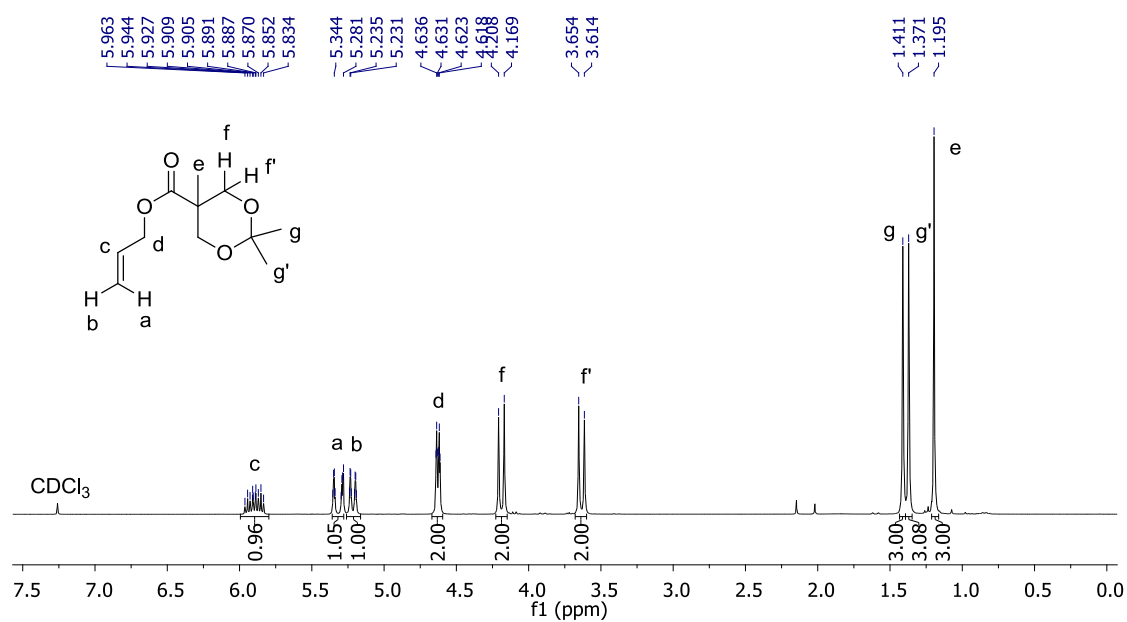
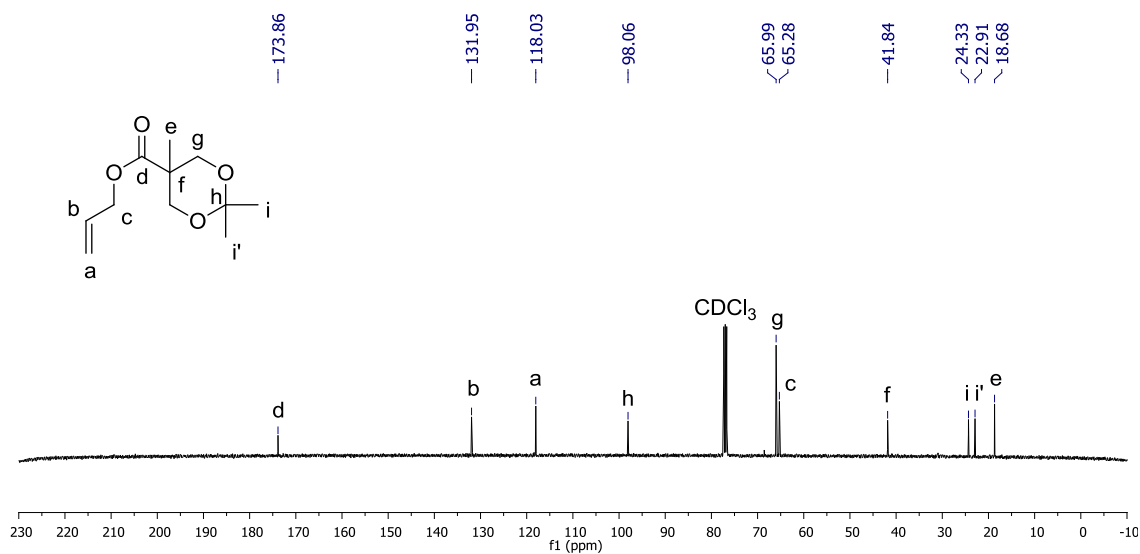


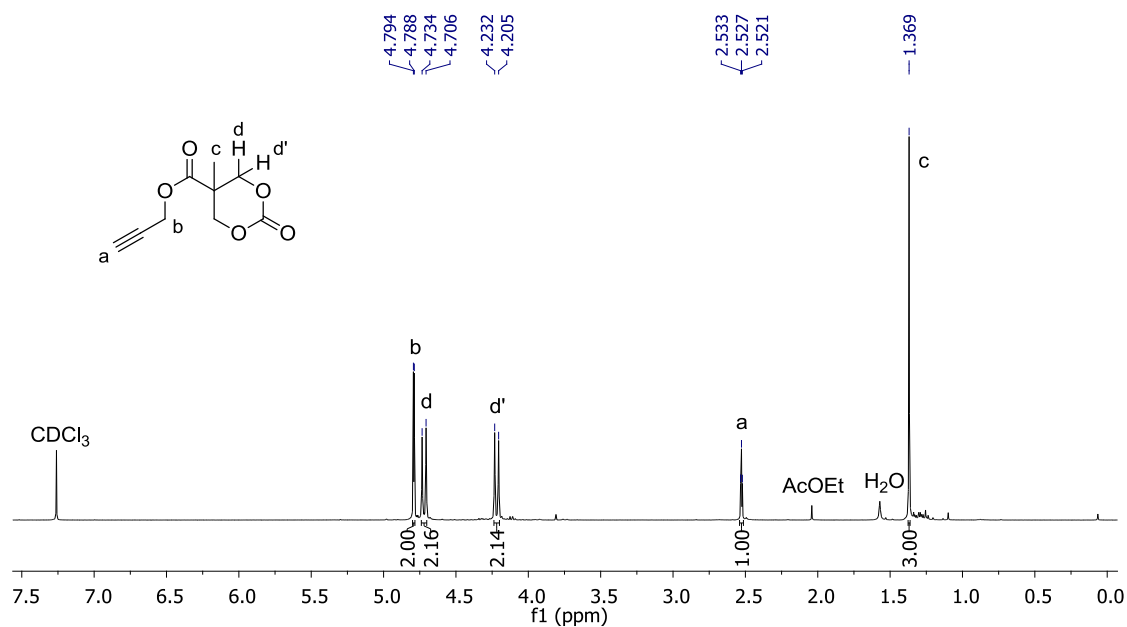
Figura A.12:  $^1\text{H}$  RMN, (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))

## 2,2,5-trimetil-1,3-dioxano-5-carboxilato de alilo (5)

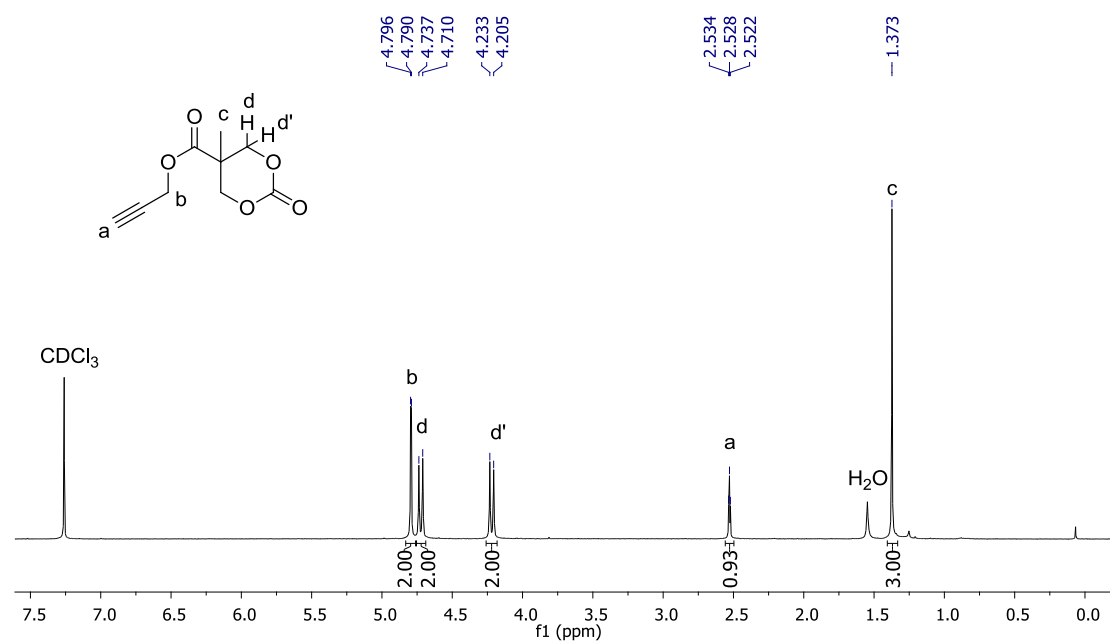
Figura A.13: <sup>1</sup>H RMN, (300MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))Figura A.14: <sup>13</sup>C RMN, (100MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))

## 5-metil-5-propargiloxycarbonil-1,3-dioxano-2-ona (MPC)

## Ciclación A

Figura A.15: <sup>1</sup>H RMN, (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))

## Ciclación B

Figura A.16: <sup>1</sup>H RMN, (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))

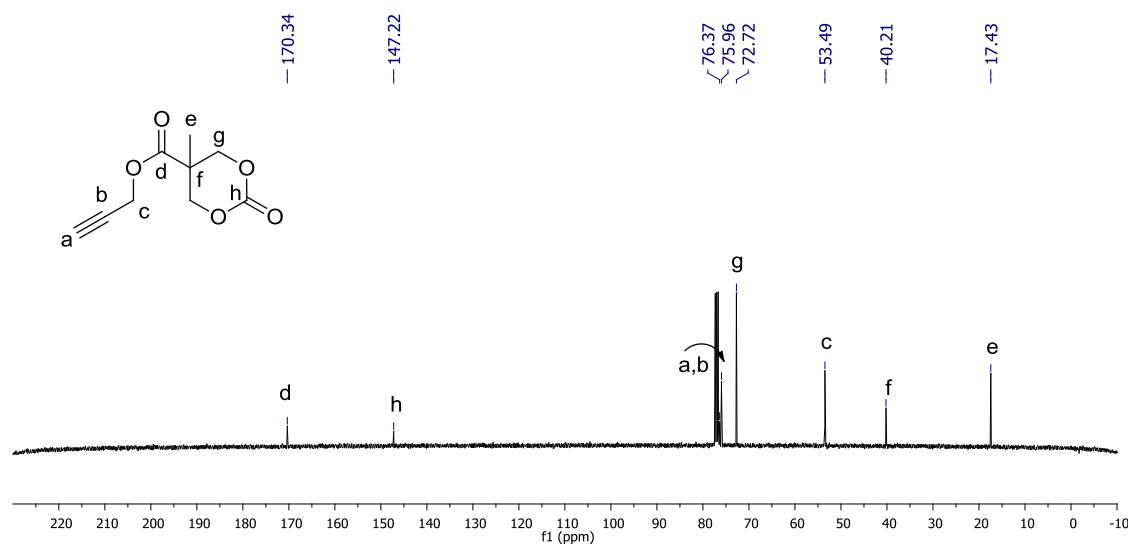


Figura A.17:  $^{13}\text{C}$  RMN, (100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  (ppm))

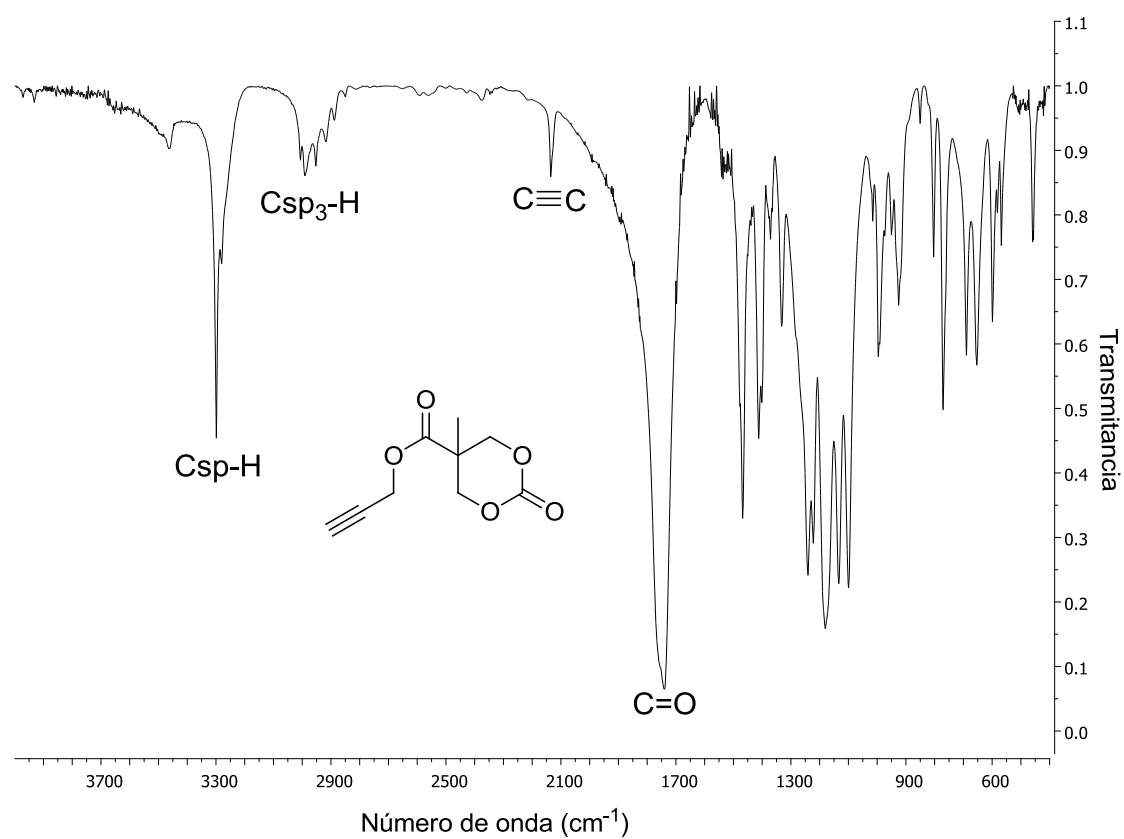
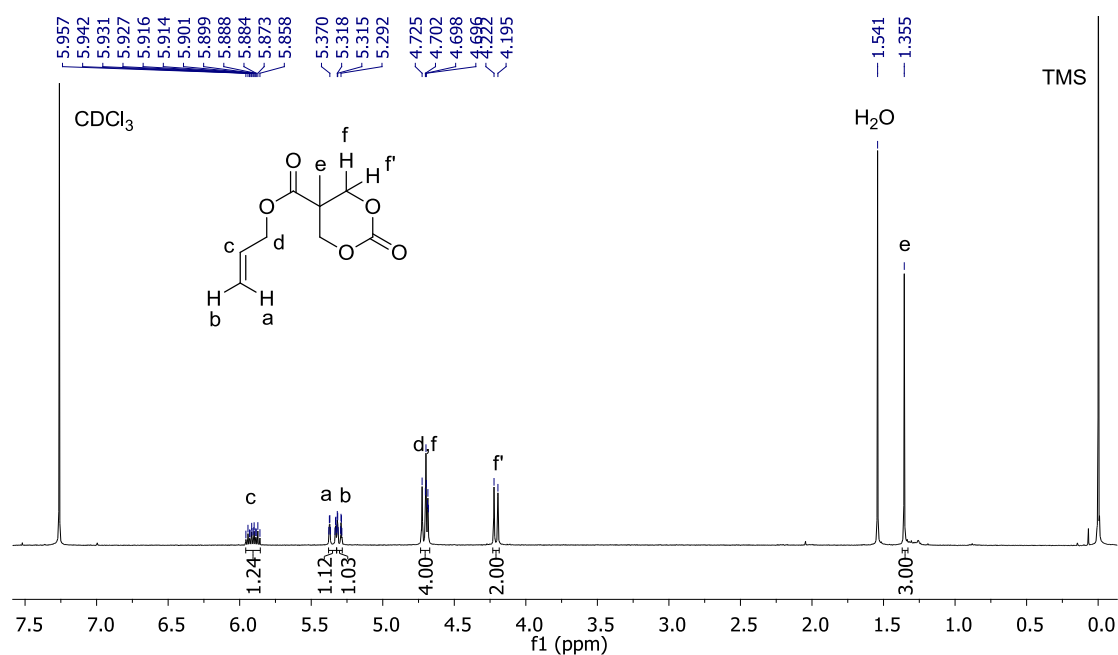
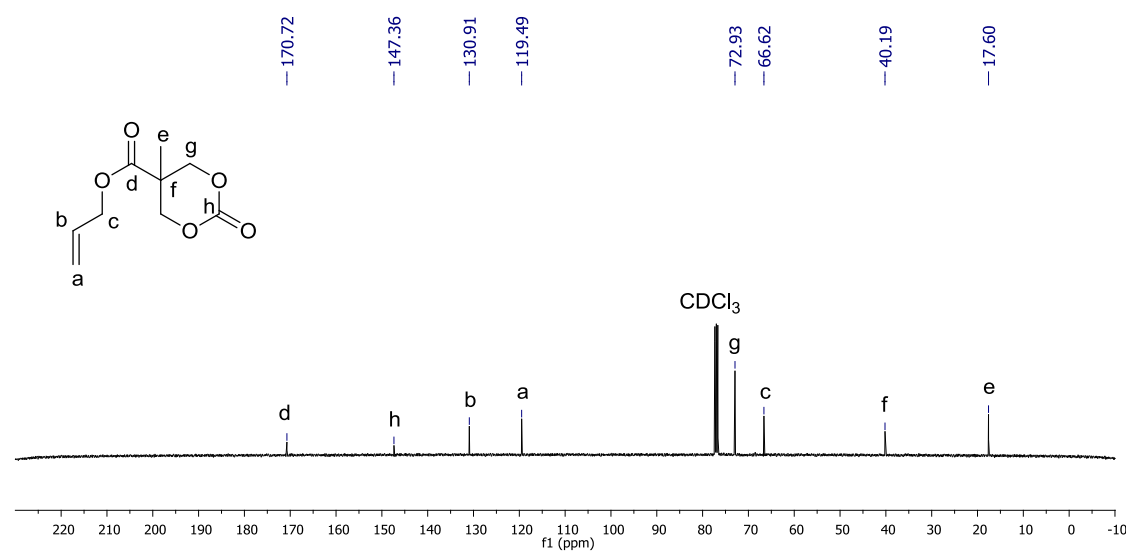
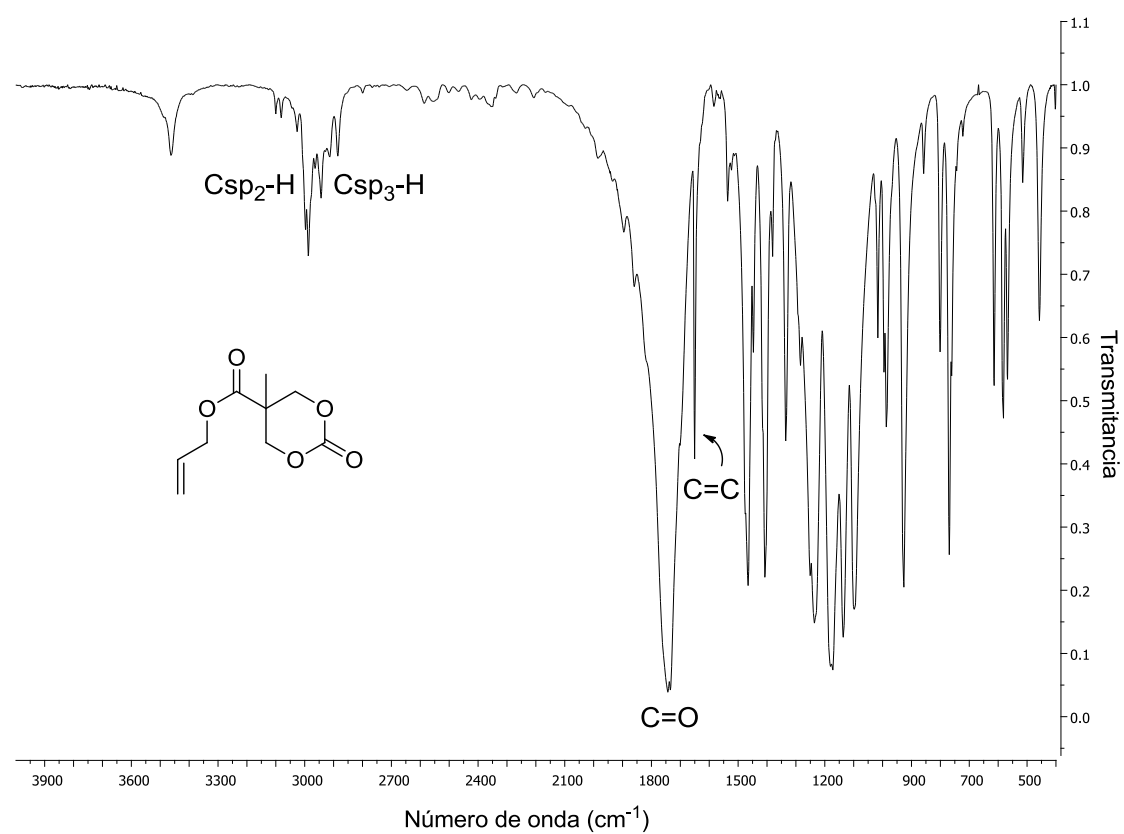


Figura A.18: FTIR (KBr)

## 5-metil-5-aliloxicarbonil-1,3-dioxano-2-ona (MAC)

Figura A.19: <sup>1</sup>H RMN, (400MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))Figura A.20: <sup>13</sup>C RMN, (125MHz, CDCl<sub>3</sub>, δ (ppm))

**Figura A.21:** FTIR (KBr)



### **ANEXO 3: Técnicas e instrumentos empleados**

#### *- Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear*

En todos los espectros mostrados se utilizó  $\text{CDCl}_3$  como disolvente. Se midieron en:

- Espectrómetro Bruker AV400. Opera a 400MHz para  $^1\text{H}$  y a 100MHz para  $^{13}\text{C}$ .
- Espectrómetro Bruker AVANCE III. Opera a 300 MHz para  $^1\text{H}$ .

#### *- Espectroscopía Infrarroja: FTIR*

Las muestras se han preparado en pastillas de KBr (2% en peso), empleando el equipo Bruker Vertex 70.